

Rapporti ISTISAN 16/17

- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanomateriali su colture cellulari (nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS avente per oggetto lo sviluppo e l'applicazione di metodi di protocolli di prova a supporto dell'attività di vigilanza dei dispositivi medici portatori di nanostrutture e del Progetto europeo Q-Nano Infrastructures).
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio. [In collaborazione con: Dipartimento di AMPP (ISS); *Joint Research Centre* (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell'Università "Sapienza" di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli *in vitro* ed *ex vivo*: studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione di nanostrutture di titanio e silicio (In collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento)
- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Istituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all'Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell'Università "Sapienza" di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma]
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Dipartimento MIPI (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università "Sapienza"; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università "Sapienza" di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento del Farmaco (ISS)].
- Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma [In collaborazione con: Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare (ISS); Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano].
- Indagini funzionali e 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 [In collaborazione con Istituto di metodologie chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di EOMM (ISS); SBGSA (ISS); Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università "Sapienza" di Roma].

Reparto Modelli sistemi complessi e applicazione alla stima dei rischi

Missione

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo).
- Attività di consulenza per la tutela della salute pubblica anche in collaborazione con altri enti che si occupano di radiazioni a fini medici e ambientali.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Aspetti fisico-computazionali legati all'uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-intensity focused ultrasound*, HIFU).
- Dosimetria computazionale per valutazioni radioprotezionistiche delle radiazioni.
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione.
- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo *ad hoc* per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali *in vivo* e *in vitro*.
- Tecniche, algoritmi e modelli per l'analisi dei dati sperimentali in elettrofisiologia.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.

Attività di ricerca

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
 - Progetto Monte Carlo-INFN e Progetto *Eurados-Computational Dosimetry*: responsabilità Task LINAC (*Linear Accelerator simulation*).
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane:
 - Responsabilità Task LIBIS (Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for *In vitro* Biological Systems) nell'ambito del Network of Excellence DoReMi (Low Dose Research for Multidisciplinary Integration).
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi:
 - Progetto EU CORONET; realizzazione e test di sistemi di registrazione-stimolazione (*closed-loop*);
 - Progetto EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states;
 - Progetto Italia-USA BRUCOS sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi:
 - Iniziative specifiche DISCOSYNP (Disorder and Complex Systems and Nonequilibrium Phenomena) e MI41 dell'INFN.

Attività istituzionale, di controllo e formazione

- Partecipazione alla istruttoria per il recepimento della direttiva 2013/59/EURATOM sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti (BSS).
- Sono state seguite tesi di laurea specialistica, di dottorato di ricerca e tesi/tirocini di specializzazione post-laurea.
- È stata svolta attività didattica in modo continuativo presso:
 - la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università "Sapienza" di Roma (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche);
 - il Dipartimento di Fisica dell'Università "Sapienza" di Roma (Corso Reti Neurali per laurea magistrale).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

- Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari ultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.
- Progetto finanziato Peptides from lactoferrin as new therapeutic agents against influenza virus infection.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Registrazione Brevetto Italiano No. 0001408732 “Peptidi della Lattoferrina per l’uso come inibitori ad ampio spettro dell’infezione da virus dell’influenza” (3 luglio 2014).
- Valutazione degli effetti della lattoferrina bovina sulle proprietà patogene (adesione, invasione, traslocazione, sopravvivenza nei macrofagi, produzione di biofilm) di ceppi di *E. coli* appartenenti al pathovar AIEC (*Adhesive Invasive E. coli*) isolati da pazienti pediatrici affetti da Crohn o colite ulcerosa. Analisi della modulazione della risposta infiammatoria da parte della lattoferrina bovina in presenza o assenza di batteri.
- Progetto finanziato “Lattoferrina bovina e malattie infiammatorie croniche intestinali”.
- Ricerche volte all’ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici.
- Progetto finanziato *Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency*.
- Studi sugli effetti dell’interazione di nanoparticelle ingegnerizzate con proteine dell’immunità naturale e con sistemi *in vitro*. Valutazione degli effetti dell’esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.
- Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immunoelettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell’ISS e con altre Istituzioni.
- Valutazione di pratiche di autorizzazione in deroga per l’uso di modelli animali riguardanti tematiche di competenza del Reparto e verifiche CE di dispositivi medici non attivi.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle esposizioni ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED, alle esposizioni alle radiazioni non ionizzanti nell’ambito di trattamenti estetici.

Conclusi due studi epidemiologici sui rischi per la salute connessi alle esposizioni residenziali ai campi magnetici a bassa frequenza.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Attività di ricerca

- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: analisi dati di mortalità, stima dei casi attesi per diverse ipotesi di esposizione e confronto con gli altri studi epidemiologici (progetto co-finanziato dal CCM; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute).
- Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia, seconda fase di attuazione: attività di ricerca varie, tra cui: 1) stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all’esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività svolte dalle Regioni (progetto co-finanziato da Ministero Salute; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute, 2 rapporti inviati alle Regioni).
- Valutazione dell’esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: coordinamento seconda indagine nazionale sull’esposizione al radon nelle abitazioni e inizio analisi dati (progetto co-finanziato da Telecom).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei (Serbia, Kosovo, Macedonia): collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di alcune survey (4 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Protezione dal radon nei Paesi europei: 1) valutazioni unbiased delle esposizioni e stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon per fumatori e non fumatori; 2) sviluppo e valutazione critica di policy (2 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi (2 pubblicazioni su rivista internazionale).
- Partecipazione al progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials).
- Valutazione dell'impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell'ambito della EU COST Action NORM4Building (1 pubblicazione su rivista internazionale).
- Partecipazione al progetto INFN "Silenzio cosmico".
- Sviluppo di modelli per la stima della dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione (1 pubblicazione su rivista internazionale).

Attività internazionali

- Consulenza in radioprotezione: partecipazione al gruppo di esperti (due per ogni Stato) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom (due riunioni a Lussemburgo).
- Consulenza per normative internazionali: contributo all'elaborazione del regolamento europeo su livelli massimi di radioattività in alimenti in caso di incidenti nucleari.
- Consulenza su radioprotezione e ricerca: deputy del rappresentante italiano al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom/Fission (2 riunioni a Brussels e 1 in Italia).
- Formazione e consulenza in radioprotezione: 1) partecipazione al progetto europeo *Training Schemes on Nuclear Safety Culture (TRASNUSAFE)*, 2) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ, al network EAN-NORM e al Working Group ALARA Culture; 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (varie riunioni).
- Radioprotezione (radon): consulenza per l'IAEA e la WHO sulle *radon survey* e sulla protezione dai rischi sanitari da esposizione al radon (due workshop in Europa e uno in Sud America; una guida tecnica IAEA).

Attività nazionali

- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005): 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) attivazione del sito web www.iss.it/radon, 3) elaborazione di schede tecniche per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici, 4) elaborazione di linea guida per indagini sulla distribuzione territoriale del radon *indoor* (diversi rapporti inviati al Ministero Salute e alle Regioni).
- Consulenza su normative in radioprotezione: 1) collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: partecipazione al gruppo redazionale, coordinamento dei GdL sul radon e sui NORM, partecipazione al GdL su protezione dei lavoratori, al GdL su protezione della popolazione, al GdL su emergenze radiologiche e nucleari (14 riunioni); 2) collaborazione col Ministero della Salute al recepimento della Direttiva 2013/51/Euratom su radioattività in acque destinate al consumo umano (11 riunioni).

Monitoraggio della radioattività in Italia: collaborazione con ISPRA e varie ARPA per l'elaborazione di linee guida in materia, tramite coordinamento della task su valutazione

Rapporti ISTISAN 16/17

- delle dosi, partecipazione alle task su acque potabili, NORM, radon (elaborazione linee guida per ognuna delle task).
- Consulenza (alla Protezione Civile) su emergenze radiologiche e nucleari: partecipazione a esercitazione di incidente simulato, come componenti del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
 - Formazione su radon: organizzazione corso nazionale (di 2 giorni) sulla protezione dai rischi da esposizione al radon alla luce della nuova direttiva europea, rivolto al personale ASL.
 - Consulenza (alle Regioni e al Ministero Salute) su: problematiche di radioprotezione connesse ai poligoni militari.
 - Consulenza (alle Regioni e al Ministero Interno) su: problematiche di radioprotezione connesse a depositi di materiale NORM (fosfogessi).
 - Consulenza (ai NAS) su: problematiche di radioprotezione connesse a discariche.
 - Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
 - Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
 - Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
 - Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
 - Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Nell'ambito della missione del Dipartimento di TES, il Reparto svolge attività di ricerca, istituzionale e di controllo nei seguenti ambiti:

- Metabolomica con spettroscopia 1H NMR di sistemi modello *in vitro* (cellule staminali normali e tumorali) per un approccio innovativo nella comprensione del metabolismo delle cellule staminali che permetta, stabilendo una correlazione tra parametri biologici e dati clinici, una migliore previsione del livello di aggressività del tumore e nuove opportunità per terapie modellate sul paziente:
 - Identificazione e caratterizzazione di cluster metabolici per 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (*Glioblastoma Stem cells*, GSC). Collaborazione con EOMM.
 - Identificazione e prima assegnazione in spettri NMR dell'alfa-aminoacido e correlazione dei dati NMR con *Overall Survival e Progression Free Survival*. Collaborazione con EOMM.
 - Studio dell'organizzazione e risposta bioenergetica di cellule GSCs (selezionate sulla base della loro appartenenza ai cluster metabolici) e relativi mezzi di coltura dopo stimolo con modulatori della fosforilazione ossidativa e della glicolisi anaerobica (oligomicina e desossiglucosio). Collaborazione con EOMM.
 - Analisi ultrastrutturali delle GSCs dopo stimolo con oligomicina e desossiglucosio per monitorare alterazioni della attività e della struttura mitocondriale in collaborazione con il Reparto MUTIA (TES) e con EOMM.
- Studio degli effetti di radiazioni ionizzanti di diversa qualità (raggi X, fasci di protoni e di adroni) su pathways metabolici di cellule (tumorali; staminali normali e staminali tumorali) e relativi mezzi di coltura con particolare riferimento al metabolismo energetico:

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studio dei meccanismi di risposta metabolica a fotoni e a particelle cariche, di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multifforme) e da tessuto sano, nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM e con il Reparto BRI (TES). Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).
- Radioprotezione in campo medico e assicurazione di qualità nell'uso di tecniche radiologiche (radioterapia e radiologia interventistica) attraverso il coordinamento di Gruppi di studio per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni:
 - Conclusione delle attività relative al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica"- facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie"; stesura di testi e presentazione dei risultati ottenuti a convegni.
 - Progetto europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM *Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*. Partecipazione al task Group 4.3.2, con lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili Stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014); Analisi dati e criticità.
 - Seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione allo *European Joint Programme (EJP) CONCERT (Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research)*, sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.
- Altro
 - Sono proseguite, fino a marzo 2014, le attività connesse alla partecipazione in qualità di membro del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Reparto.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

- È stato realizzato il nucleo di un sistema software di supporto alla diagnosi medica basato su tecniche di intelligenza artificiale. La base di conoscenza e il motore inferenziale si basano su una rete cosiddetta Naive Bayes. Si è cominciato a popolare il database sintomi/patologie e se ne è progettata una versione che ottimizza la diagnosi in termini di appropriatezza. Quest'ultima versione è stata oggetto di una domanda di deposito di brevetto in Italia.
- Per quanto riguarda il settore della biofisica, delle neuroscienze e della psicologia cognitiva l'attività di ricerca è stata orientata alla valutazione comparativa di diversi metodi computazionali per la quantificazione della connettività tra aree cerebrali coinvolte in un compito motorio di *finger tapping*. Inoltre è stata finalmente individuata e caratterizzata da un punto di vista strutturale, la specie neurotossica coinvolta nei meccanismi d'azione di proteine amiloidi coinvolte in importanti malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson. Questa specie è costituita da oligomeri instabili di basso peso molecolare: dimeri, trimeri e tetrameri.
- È stato potenziato il cluster di calcolo parallelo espandendo un nodo biprocessore della capacità di calcolo di 32 cores HT dotandolo di due moduli GPGPU tesla k40 della capacità di 2880 cores di calcolo ciascuna.

*Rapporti ISTISAN 16/17**Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*

Attività di ricerca

- Rendicontazione finale del programma strategico RF2008 “Sicurezza e Tecnologie Sanitarie” (Programma complessivo, Progetto Capofila e unità Operativa).
- Impiego della tecnica di valutazione integrata cinematica-pressione di contatto su pazienti con piede piatto e con paralisi cerebrale infantile.
- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare.
- Applicazione di metodi statistici avanzati nella valutazione di segnali ERG sub-microvolt ottenuti in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.
- Uso di stimoli luminosi cromatici e tecniche ERG nello studio dell’emicrania.
- Partecipazione al progetto Health Governance Unit, ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3).
- Partecipazione al progetto ALERT 2015. (Sistema integrato di biosensori).
- Formulazione di proposte progettuali (H2020-PHC MOCAN, NET-2013-02355234).
- Attività istituzionale di controllo e formazione
- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari, revisione generale delle procedure di prova, gruppo di lavoro ON.
- Pareri per autorizzazioni in deroga, procedimenti TAR e laboratori di biosicurezza BSL4.
- Partecipazione a comitati CEI, con emissione di nuova norma CEI 62-236 (dispositivi di misura della pressione plantare) e progetto di guida CEI (software in contesto sanitario).
- Corso residenziale per operatori sanitari: “La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio: elaborazione dei segnali acquisiti”.
- Corso esterno per operatori sanitari (Pisa): “Lavorare in sicurezza, Requisiti strutturali, tecnologici e gestionali del Centro Trapianti”.
- Docenza universitaria (bioingegneria) e tesi di laurea.

Descrizione dei Reparti**Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia.
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia).
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali).
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota.
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti.
- Sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell’uso delle radiazioni in campo medico.

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

Reparto Biomateriali e materiali contaminanti

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- caratterizzazione di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.
- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambienti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a dispositivi medici e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI);
- Attività di certificazione di DMI secondo Direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (Direttiva 2003/32/CE).
- Coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo.
- Attività di vigilanza sui DMI secondo Direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE.
- Pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI.
- Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici (UNI CEI EN ISO 14971);
- Valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi.
- Sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue.
- Sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale.
- Sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico.
- Sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina.
- Sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici.
- Sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale).
- Promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale.
- Metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica di risonanza paramagnetica elettronica o risonanza di spin elettronico (*Electron Paramagnetic Resonance*, EPR), dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico).
- Sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*PhotoStimulated Luminescence*, PSL e *ThermoLuminescence*, TL).
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso.
- Studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Rapporti ISTISAN 16/17

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.

Rapporti ISTISAN 16/17

- 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 emagnetici 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

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione delle esposizioni, delle dosi e dei 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).
- Predisposizione e coordinazione programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).
- 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.

Rapporti ISTISAN 16/17

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.

Rapporti ISTISAN 16/17

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 2015

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2015 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti e attività:

Sperimentazioni cliniche

(finanziate da Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e 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), dal 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

Rapporti ISTISAN 16/17

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 nel 2014, e il cui *report* finale è stato completato e inviato alle autorità competenti nel corso del 2015. Oltre a ciò, sono state avviate valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea previste dal protocollo per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale. Il Centro ha anche proseguito 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. Nel corso del 2015 è stato inviato alle autorità competenti il report finale del trial terapeutico di Fase II con il vaccino *Tat* (ISS T-003) completato in Sudafrica nel 2014, ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina *Tat* dei pazienti dello studio ISS T-003. Parallelamente, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o *naïve* alla terapia attivati e completati tra il 2007 e il 2013 in Italia (ISS OBS T-002, ISS OBS T-003) e Sudafrica (ISS OBS T-004).

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta completando 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, con l'obiettivo di valutare la risposta clinica e i fattori prognostici di risposta alla terapia o di progressione.

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

Il Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca finalizzata 2010" (con scadenza prorogata a novembre 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzare l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati. La prova di principio circa la fattibilità e l'efficacia della strategia di RNAi basata sull'uso degli esosomi è stata perseguita secondo i seguenti stadi: Valutazione degli effetti sulle cellule bersaglio degli RNAi incorporati negli esosomi. Esosomi contenenti gli RNAi sono stati utilizzati per trattare appropriate culture cellulari dove l'efficienza di veicolazione di RNAi è stata misurata per mezzo di RT-(q)PCR, mentre l'efficienza dell'RNAi è stata testata in termini di modulazione dell'espressione del gene bersaglio e del relativo prodotto proteico. Gli esosomi contenenti sequenze pre-miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana *T.Jurkat*, che non esprimono il miR146a ma, al contempo, esprimono grandi quantità di CXCR4. Le cellule sono state analizzate sia per la presenza del miR146a che per l'inibizione dell'mRNA di CXCR4. Le cellule sono state anche saggiate per la possibile modulazione della proteina CXCR4. In modo analogo, gli esosomi contenenti antagomiR146a sono stati usati per trattare cellule K562, cellule che esprimono alti livelli di miR146a, e i relativi effetti sono stati analizzati in termini di inibizione dell'espressione di CXCR4. La piattaforma vaccinale CTL basata sull'uso di esosomi ingegnerizzati è stata sviluppata nei termini dell'analisi dell'efficacia degli esosomi *Nefmut* misurata come protezione dallo sviluppo del tumore. L'attività antitumorale degli esosomi a base *Nefmut* è stata valutata inoculando topi *C57 Black/6* con cellule tumorali TC-1 esponenti HPV-E7. L'inoculo di cellule tumorali è stato praticato su animali già vaccinati con esosomi (vaccino preventivo), e riprodotto su topi non trattati, che sono stati in seguito vaccinati con gli esosomi (vaccino terapeutico). L'inibizione della crescita tumorale e la riduzione della massa tumorale sono stati considerati come i parametri valutativi di elezione.

Rapporti ISTISAN 16/17

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 2015 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/ΔV2-ENV* e producenti *in vitro* anticorpi anti-*Tat* e/o *ΔV2-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 2015, 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 HIV.

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

Progetto GILEAD. L'obiettivo del progetto è quello di valutare se IP-10 e la forma troncata di IP-10 siano presenti nel plasma di pazienti co-infetti HIV/HCV e utilizzare le due forme delle proteine come biomarker plasmatico in grado di predire e monitorare la co-infezione. Ad oggi sono stati arruolati 29 pazienti per la maggior parte di origine caucasica. Tutti i pazienti hanno livelli di HCV plasmatici rilevabili senza distinzione apprezzabili tra pazienti HCV infetti o co-infetti HIV/HCV. I pazienti co-infetti pur essendo plasmaviremia negativi presentano copie di DNA provirale (range 2-96 copie/μg di DNA). I nostri risultati indicano che la concentrazione di IP10 plasmatica presenta una significativa correlazione con cellule CD4+/CD26+ e CD8+/CD26+ ma non con CXCR3 che pure è espresso nelle due popolazioni linfocitarie.

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 VI 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

Rapporti ISTISAN 16/17

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, virologici 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, virologici 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.

In linea con la sua missione, il Reparto esegue studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili", secondo la definizione che ne dà l'ECDC, e nella popolazione generale italiana, allo scopo di monitorare l'eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in queste popolazioni. In particolare, il Reparto è impegnato in studi per identificare i differenti sottotipi e le forme ricombinanti e per investigare la presenza di varianti di HIV portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali circolanti nelle popolazioni sensibili dei migranti, dei detenuti e dei tossicodipendenti. I risultati finora ottenuti mettono in evidenza un'elevata eterogeneità delle forme di HIV e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza alla terapia antiretrovirale anche in individui naïve per la terapia e, pertanto, confermano la necessità di attuare appropriate strategie di sorveglianza delle variabilità molecolare dei ceppi di HIV circolanti nelle popolazioni "sensibili" e nella popolazione generale italiana, allo scopo di attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione di queste varianti in Italia.

Il Reparto è anche impegnato in attività di prevenzione dell'infezione da HIV. In particolare 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 dell'SSN.

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: a)