

Attività istituzionali e di controllo:

- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;
- produzione e coordinamento delle valutazioni su:
 - Dossier di prodotti farmaceutici in ambito preclinico con stesura di “*Assessment Report*” nell’ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA) secondo le procedure di Mutuo Riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate;
 - Dossier sull’innocuità di prodotti farmaceutici di nuova istituzione ai fini dell’autorizzazione alla sperimentazione di fase 1 ai sensi del DPR 70/2001 art.2, comma 3, lettera c), del DPR 439/2001 e DL.vo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione.
- produzione di pareri su: prescrizioni di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale; l’efficacia dei farmaci dopo la loro registrazione; le reazioni avverse da farmaci dopo la loro registrazione;
- produzione di Linee Guida nazionali ed europee su farmaci;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali:
 - SWP (*Safety Working Party*), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell’EMA;
 - OECD: *Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity*.
- produzione di pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8 e 9 del DL.vo n. 116 del 27 gennaio 1992;
- produzione di pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le autorità giudiziarie);
- creazione di un sistema informatizzato per la gestione dell’attività regolatoria del Dipartimento.

Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell’invecchiamento*Missione:*

- studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, apoptosi;
- studio dell’apoptosi e della autofagia come target farmacologici in patologia umana;
- studiare i meccanismi tramite i quali agenti chimici e/o biologici modulano il sistema immunitario, i processi infiammatori e la trasformazione cellulare.

Attività di ricerca:

- patogenesi delle malattie associate all’invecchiamento;
- agenti biologici come farmaci attivi sui meccanismi che regolano il dolore e la memoria;
- individuazione di bioindicatori in patologia umana;
- disregolazione del sistema immunitario associata a patologie infettive, autoimmuni e cardiovascolari.

Attività istituzionale e di controllo:

- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti;
- partecipazione alla OECD.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione:

- identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche;
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica;
- effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Attività di ricerca:

- modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale in condizioni normali e patologiche;
- studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

Attività istituzionali e di controllo:

- segreteria della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per l'AIFA e per l'EMA;
- valutazione di dossier regolativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA;
- partecipazione al *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMA;
- attività ispettiva per GLP e GMP.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione:

- valutare farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacovigilanza, farmaco-economia e di valutazione della qualità della vita;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- valutare le strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca:

- valutazione *in vitro* dell'attività degli inibitori della integrasi del virus HIV;
- messa a punto di test per la valutazione della resistenza genotipica e fenotipica agli inibitori dell'integrasi dell'HIV;
- valutazione del ruolo patogenetico delle forme non integrate del virus HIV;
- sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza;
- studio di coorte per la valutazione dei nuovi inibitori anti-HIV;
- studio clinico per la valutazione di strategie per la prevenzione della trasmissione dell'HIV associata all'allattamento nei Paesi con risorse limitate;
- valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS.

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

Missione:

- decifrare la base molecolare, cellulare e fisiopatologica di processi di trasduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.

Attività di ricerca:

- sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardica;
- analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi;
- studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

Attività specifiche:

- sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
- ruolo dei microdomini di membrana nel *signalling* della cellula normale e trasformata;
- attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi;
- ruolo del *signalling* adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica;
- sintesi di nuovi inibitori delle tirosinchinasi e loro efficacia nel controllo della progressione tumorale;
- sviluppo di nuovi metodi basati su geni reporter per lo studio delle interazioni tra proteine in cellule viventi;
- desensitizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica;
- ruolo delle caveole e di altri microdomini specializzati della membrana cellulare nell'import ed export dei lipidi cellulari e nei meccanismi che regolano l'omeostasi delle membrane cellulari.

Attività istituzionali e di controllo:

- accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- valutazione dei dossier di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento;
- consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna

Missione:

- studi e ricerche al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico; il rapporto rischio-beneficio in farmacologia pediatrica (farmaci antidolorifici, antineoplastici, ormoni, ecc.);
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- collaborare alle linee guida per malattie orfane pediatriche;
- studiare i meccanismi di patologie dismetaboliche mitocondriali;

- *fetal and developmental programming* e rischio emergente per patologie dismetaboliche dell'adulto;
- studiare le differenze donna-uomo (*gender difference*) in campo fisiologico e farmacologico;
- individuare percorsi terapeutici differenti nei due sessi (*gender medicine*);
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
- farmacologia del dolore e meccanismi di nocicezione.

Attività di ricerca:

- fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo stress neonatale;
- farmacologia perinatale e dello sviluppo;
- modelli di farmacocinetica;
- regolazione della funzionalità vascolare periferica;
- meccanismi alla base delle differenze genere-dipendenti nel sistema vascolare periferico;
- modelli sperimentali di farmacologia previsionale e di patologie genere-dipendenti in campo cardiovascolare;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- regolazione farmacologica della tolleranza/dipendenza;
- invecchiamento cerebrale;
- fisiopatologia e tossicologia della riproduzione;
- neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
- *imaging* funzionale.

Attività istituzionali e di controllo:

- analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;
- linee guida per registrazioni multi stato;
- *assessment report*, mutui riconoscimenti, procedure centralizzate e decentralizzate a partenza italiana e non, pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione al Comitato di bioetica dell'ENEA;
- partecipazione a gruppi di studio su: neuropsicofarmacologia (Registro nazionale per ADHD; CBG/MEB);
- partecipazione al *Network of Excellence* europeo TEDDY di farmacologia pediatrica;
- partecipazione alla Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Reparto Farmacologia pre-clinica

Missione:

- validare i modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci attivi su patologie di organi vitali quali cuore e cervello;
- identificare nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco;
- studiare i meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi;
- mettere a punto strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

Attività di ricerca:

- studio dei determinanti biochimici della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
- effetto della mobilitazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione ad eventuali studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

Attività istituzionali e di controllo:

- Commissione dell'Istituto per l'ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I;
- pareri per l'ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci;
- consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l'autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali*Missione:*

- svolgere attività di ricerca, valutazione di dossier e controllo della qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci;
- costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionale e internazionale;
- verifica della implementazione delle norme GMP nella produzione di farmaci.

Attività di ricerca:

- sviluppo di sistemi di separazione ad elevate prestazioni basati sul riconoscimento molecolare stereoselettivo e loro applicazione allo studio dell'attività biologica *in vitro* e *in vivo* di singoli enantiomeri di composti chirali di nuova progettazione;
- sviluppo di metodiche analitiche per la determinazione di farmaci e loro metaboliti in fluidi biologici, finalizzata alla valutazione della sicurezza dei medicinali;
- sviluppo di metodiche analitiche per attività di controllo e di Farmacopea europea;
- attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Attività istituzionali e di controllo:

- ideazione e realizzazione di attività ispettive GMP, valutazione di dossier per AIC chimici e biologici, valutazione di dossier per l'accertamento dei requisiti di prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma C);
- attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale italiana;
- elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A, 10C, 10B, 6 della Farmacopea europea;
- partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea europea, nell'ambito dell'EDQM;

- coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei e difetti nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
- attività di controllo connesse alla Rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale italiana; Gruppi di lavoro della Farmacopea Ufficiale italiana; Commissione di Farmacopea europea. Segretariati delle Farmacopee nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea europea. Attività ispettiva GMP.

Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici

Missione:

- effettuare l'analisi sanitaria dei prodotti cosmetici;
- ottenere, attraverso l'isolamento e l'identificazione strutturale dei metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, sostanze naturali come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e al contempo trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale".

Attività di ricerca:

- identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana;
- determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea;
- sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologica;
- valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;
- sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

Attività istituzionali e di controllo:

- analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- attività di controllo istituzionale dei farmaci;
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella "medicina alternativa";
- attività di consulenza richieste dall'autorità giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE;
- assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco.

Attività ispettiva:

- attività ispettiva per la verifica della conformità alle norme di buona fabbricazione dei medicinali ad uso umano e al DL.vo 219.
- l'attività viene svolta, nell'ambito della collaborazione AIFA – ISS, presso le officine produttrici sia di specialità medicinali che di principi attivi.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:

- svolgere attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacovigilanza;
- monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.

Attività di ricerca:

- studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*);
- caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali;
- calcolo di descrittori molecolari per lo studio della correlazione struttura-tossicità;
- messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito bio-farmacologico;
- studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier registrativi delle procedure europee;
- revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

Attività di valutazione e di controllo:

- coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM);
- attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
- attività di valutazione dei dossier registrativi di Procedure europee centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco;
- attività di valutazione dei dossier registrativi di procedure europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di tipo II dei dossier registrativi;
- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;

- partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Commissione Consultiva Biocidi; gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti istituito con determinazione AIFA del 4 aprile 2007 per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM).

Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale

Missione:

- sviluppare, in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali e internazionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica;
- creare e sviluppare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali fornire servizi di supporto e di coordinamento.

Attività di ricerca:

- progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica;
- gestione delle fasi preliminari della ricerca;
- coordinamento delle attività di monitoraggio;
- gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza;
- gestione del flusso dei dati e supporto per il data entry;
- supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

Attività istituzionali e di controllo:

- gestione delle procedure relative al *Quality Control* e *Quality Assurance* degli studi clinici;
- sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci;
- supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 14 Reparti, un Gruppo di lavoro, Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma soprattutto da istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'istituzione, del Ministero della Salute e delle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine* e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dello *European Center for Disease Control*) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro per lo più in ambito ministeriale e di organismi di Sanità Pubblica internazionali. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Resoconto attività 2007

Sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo programmate per il 2007 dai vari reparti, dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica che hanno portato al completamento delle ricerche e alla pubblicazione di 188 *paper* di cui 133 con *Impact Factor*, per un rapporto Pubblicazioni/ricercatore largamente superiore a due, nonché all'esecuzione di 771 controlli, 2254 diagnosi e all'elaborazione di 676 consulenze. Oltre alle ricerche programmate e incluse in progetti di attività per il 2007 si è fatto fronte con successo all'imprevista epidemia di Chikungunya nell'estate del 2007 nella Regione Emilia-Romagna, con tutti gli interventi diagnostici e di controllo richiesti, nonché al controllo e sorveglianza di altri focolai epidemici e più in generale delle malattie infettive tipiche del nostro Paese e sotto sorveglianza routinaria.

Sono proseguite le ricerche sui fenomeni della virulenza batterica, virale, dei parassiti maggiori per l'uomo e utilizzate i risultati di queste ricerche per il controllo assiduo delle malattie provocate da questi agenti, per la loro diagnosi e terapia e per stabilire nuovi progetti di ricerca anche in co-finanziamento. Lo stesso dicasi per le ricerche sui prodotti biologici, sull'immunità antimicrobica e i vaccini e sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Sono stati fatti interventi di ricerca e controllo in Paesi africani e si sono mantenute le numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con Paesi in via di sviluppo. Sulla politica

sanitaria per i migranti, il Centro operativo e il telefono verde AIDS hanno svolta intensa opera di sorveglianza e *counseling* telefonico, anche attraverso l'implementazione di nuovi progetti di ricerca.

È continuata l'attività di ricerca sui nove Progetti speciali (dal bioterrorismo alle infrastrutture) e sono stati ottenuti notevoli successi nelle *application* per i nuovi progetti europei del VI e VII Programma Quadro, con l'approvazione complessiva di 11 nuovi progetti e con un finanziamento globale per circa quattro milioni di euro nel triennio 2007-2009, con riguardo alle maggiori aree di interesse infettivologico del Dipartimento. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (in particolare per grandi infrastrutture a carattere trasversale sui temi quali le patologie batteriche gravi e le malattie della povertà) per complessivi due milioni di euro nell'anno. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza microbiologica e immunologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute.

Sono stati mantenuti efficaci rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare il WHO e l'ECDC, nei quali organismi operano come consulenti e *focal point* vari ricercatori del Dipartimento, e sono state eseguite tutte le attività di *proficiency* e di qualità delle reti nazionali e internazionali.

È proseguita, sia pure in misura limitata, l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni, alcuni a carattere internazionale e partecipazione di qualificati ricercatori internazionali.

Nel corso del 2007 è stata approvata la costituzione del Centro per la ricerca, il controllo e la valutazione dei Prodotti immunologici, e iniziata la fase di costruzione di detto Centro.

Nel complesso si è trattato di un serio sforzo scientifico con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive, parassitarie e immunomediate.

Descrizione dei reparti

Reparto Epatiti virali

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto conduce studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato respiratorio e sistemiche.

Reparto Malattie immunomediate

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di disregolazione del sistema immunitario ai fini della comprensione e del controllo delle patologie immunomediate.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si interessa allo studio degli agenti di parassitosi gastroenteriche e sistemiche, con particolare riguardo alla biologia, patogenesi, diagnosi e terapia di dette parassitosi.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto effettua studi epidemiologici, eziologici e di biologia dei vettori per la prevenzione e il controllo della malaria e di altre parassitosi trasmesse dai vettori, con particolare riferimento alla sanità internazionale e agli interventi ad essi connessi.

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

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

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Il Reparto si interessa allo studio della biologia, patogenesi, diagnostica e terapia di malattie virali di vari apparati organici ed effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia di vaccini virali inattivati finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di patogenesi microbica (virale, batterica, parassitaria) con messa a punto di strumenti innovativi di ricerca nel campo della post-genomica e della proteomica.

Reparto Prodotti biologici

Il Reparto effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei prodotti biologici non vaccinali finalizzati al controllo di stato di detti prodotti e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Vaccini batterici

Il Reparto esegue studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei vaccini batterici finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi, e allo studio dei rapporti fra alimentazione, nutrizione e salute. Le attività di ricerca, consulenza e supporto tecnico-scientifico svolte dal SAAN riguardano principalmente le seguenti problematiche:

- la sanità pubblica veterinaria, con particolare riferimento alla prevenzione e al controllo delle zoonosi e delle malattie infettive emergenti degli animali;
- problematiche che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti di origine animale e sui mangimi nelle diverse fasi di produzione, trasformazione, distribuzione, commercio e consumo (sono comprese in quest'ambito le problematiche relative al farmaco veterinario e al benessere animale);
- prevenzione e controllo delle malattie associate all'eccessiva o errata alimentazione o ad altri fattori alimentari, nonché relative ad eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

- Alimentazione, nutrizione e salute;
- Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali;
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica;
- Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo;
- Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria.

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sicurezza alimentare e sanità animale;
- fornisce valutazioni di prodotti immunologici veterinari.
- opera quale Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory*, CRL) per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale CRL per le infezioni da *Escherichia coli*; con particolare riferimento ai ceppi produttori di verocitotossine (VTEC);

- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da *Escherichia coli*;
- opera quale LNR per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali;
- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari;
- opera quale Registro nazionale della Celiachia;
- è sede del Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;

L'attività di servizio del Dipartimento include consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

Resoconto attività 2007

Il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento nei seguenti settori.

– Sanità pubblica veterinaria

Ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali quali la Brucellosi e la salmonellosi. In particolare, per la brucellosi è stato condotto un articolato studio volto a caratterizzare nuove varianti vaccinali e si è continuato lo studio dei fattori patogenetici del batterio. Per la salmonellosi, si è sviluppato un nuovo approccio vaccinale, oggetto di brevetto internazionale.

Per gli studi relativi alle infezioni virali emergenti, sono stati approfonditi i meccanismi di patogenesi di coronavirus degli animali e di apoptosi-virus indotta.

È stata inoltre valutata l'attività antivirale e il meccanismo di inibizione della replicazione di virus influenzali aviari mediante studi *in vitro* e analisi della struttura tridimensionale di emogglutina di virus influenzali.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti, studi sui fattori di virulenza di *E. coli* produttori di verocitotossine e sui serbatoi animali e i meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di CRL for *E. coli* e di LNR per *E. coli*. Sono proseguite le indagini sui casi epidemici e sporadici di gastroenterite da Norovirus, sorveglianza dei rotavirus umani e animali in Italia ed Europa, e studi sui virus dell'epatite E nei suini. Alcuni antigeni di questi virus sono stati clonati ed espressi per generare anticorpi per diagnosi e caratterizzazione virale.

Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sull'antibioticoresistenza in batteri di origine animale.

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) è stato condotto un vasto programma di studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE e sono state indagate le basi molecolari della variabilità dei ceppi di prioni e della barriera di trasmissione interspecifica. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, la diagnosi di laboratorio di malattie infettive a carattere zoonotico nell'uomo e negli animali, la tipizzazione di microrganismi agenti di zoonosi.

– *Sicurezza alimentare*

Sono state condotte ricerche volte a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In particolare, le ricerche hanno investito l'analisi del rischio correlato alla presenza di residui negli alimenti di origine animale o vegetale, l'analisi del rischio chimico nelle produzioni zootecniche e alimentari, l'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali, l'analisi del rischio da sostanze a potenziale attività endocrina, la qualità alimentare e le patologie umane di origine alimentare.

In particolare, nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria si è continuato a lavorare sull'applicazione dello studio dei meccanismi di tossicità alla valutazione del rischio di interferenti endocrini (IE): risultati di particolare rilievo sono stati i nuovi dati sul ruolo del recettore estrogeno-beta come bersaglio di xenobiotici, la evidenziazione dei fattori di rischio legati all'alimentazione come fattori di rischio per malformazioni dell'apparato riproduttivo (in collaborazione con l'Università "La Sapienza") e lo sviluppo di una piattaforma di tossicogenomica per gli IE. Inoltre è stata iniziata l'attività sperimentale in campo biosensoristico per l'evidenziazione dell'attività biologica di contaminanti ed elementi in traccia in matrici alimentari.

L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e nello sviluppo di sistemi tesi a garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

Nel campo della valutazione del rischio tossicologico le attività hanno riguardato la valutazione di additivi zootecnici in ambito EFSA (*European Food Safety Authority*), la partecipazione ad attività internazionali e nazionali su pesticidi e biocidi e il contributo al primo documento ufficiale (CNBBSV) italiano sugli IE. Nel campo dell'informazione e formazione è stato effettuato il primo corso di formazione sulla valutazione rischio-beneficio, rivolto a ricercatori e operatori dell'SSN ed è proseguita l'attività di aggiornamento del sito istituzionale sugli IE e della banca dati EDID sulle interazioni fra contaminanti e nutrienti

– *Alimentazione, nutrizione e salute*

Le ricerche inerenti la malattia celiaca confermano l'attività protettiva del peptide "10 mer" nei confronti della tossicità delle proteine tossiche per i celiaci. In particolare il peptide "10 mer" è molto attivo nell'inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali INF e TN α , quali *marker* della tossicità indotta dal glutine su linfociti periferici e mucosali. Mediante studi *in vitro* è stato dimostrato che l'acido eicoesapentenoico (EPA), iniettato intracerebralmente in ratti neonati, è in grado di accelerare l'espressione delle proteine della mielina in varie regioni cerebrali e l'espressione del recettore della leptina nell'ipotalamo. Per una maggiore comprensione dei fattori che possono influenzare l'espressione fenotipica dell'adrenoleucodistrofia, è stata allestita una linea cellulare in cui il gene del trasportatore PMP22 è stato silenziato mediante la tecnica di RNA-interference. Inoltre è stato dimostrato che la restrizione calorica, ma non l'asportazione di grasso addominale sottocutaneo, è in grado di modificare i fattori di rischio cardiovascolare e di rallentare il fisiologico deterioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro, noto *marker* d'invecchiamento primario.

Nell'ambito della convenzione tra il Ministero della Difesa e l'ISS (Fasc. L1E), relativa alla valutazione dell'esposizione di personale militare italiano impiegato in missioni di pace in Iraq a uranio depletato e ad altri elementi chimici potenzialmente tossici, sono

state pianificate ed eseguite tutte le operazioni necessarie per creazione di controcampioni di circa 1.600 campioni di urine e la messa in sicurezza e aliquotazione di circa 3.600 campioni di siero. Sono state messe a punto e valutate metodologie idonee per la determinazione delle concentrazioni (in traccia) degli elementi e della composizione isotopica dell'uranio in campioni di urine e sono stati effettuati i relativi dosaggi per circa 600 (concentrazioni) e 100 (rapporti isotopici) soggetti.

Il servizio a terzi "Programmi di valutazione esterna di qualità in medicina di laboratorio e sicurezza alimentare", punto 31.1 del tariffario dell'ISS, relativamente alle determinazioni di 14 elementi in traccia in tre matrici biologiche di origine umana o animale è stato richiesto da 52 strutture, alle quali sono stati distribuiti 2007 materiali di controllo e 1725 rapporti relativi alle prestazioni analitiche

È stato portato a termine il processo di implementazione del sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, in conformità a quanto previsto dalle normative sull'accreditamento dei laboratori di prova e per il miglioramento delle prestazioni fornite. Il 13/12/2007 il Dipartimento ha ricevuto l'accreditamento da parte del SINAL (certificato N.0779).

È proseguita l'attività di formazione in metrologia in chimica (EC Programme TrainMiC) che ha riguardato la produzione di materiale didattico e strumenti di valutazione dell'apprendimento armonizzati a livello europeo e l'attuazione, a livello nazionale, in collaborazione con APAT, Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRIM) e Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Torino, di tre eventi formativi specificatamente diretti alle strutture del sistema sanitario nazionale che operano sul territorio per la protezione della salute e dell'ambiente e per la sicurezza alimentare, che hanno coinvolto oltre 100 partecipanti in totale.

Descrizione dei reparti

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (es. estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il Reparto inoltre:

- mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici;