

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

PAGINA BIANCA

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico.

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio)monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR); studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi e di marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi. Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'*Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), *Environment Directorate* e di attività connesse al Laboratorio Comunitario di Riferimento per gli elementi Chimici in Alimenti d'Origine Animale e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui.

Inoltre nel Dipartimento opera anche la Sezione dell'Organismo Notificato competente per la certificazione dei dispositivi medici non attivi. Tale attività consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

Tutta l'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno, vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 si è registrato un notevole incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alla contaminazione del suolo e delle acque hanno coinvolto in modo trasversale le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

La realizzazione del Programma Strategico Nazionale “Ambiente e Salute” ha comportato l’attuazione della prima fase inerente il rischio per la salute nei siti inquinati. È continuata, inoltre, l’attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente il rischio sanitario nelle emergenze ambientali.

Una rilevanza di carattere nazionale ha avuto il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti, quali diossina e metalli pesanti, e indagini epidemiologiche. Si è partecipato a commissioni tecniche e sono stati curati i rapporti con i media.

Più in generale, è stata svolta intensa attività di supporto per i Ministeri e gli organismi competenti in relazione alla bonifica dei siti contaminati.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti (es. Progetto PROBE) e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) (es. Progetto SEBIOREC) nella popolazione italiana o in gruppi particolari.

Sempre nell’ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo alla individuazione di situazioni di rischio per l’uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine).

Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede di Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA). Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo provenienti non infrequentemente dalla Cina. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma, e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull’interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno al DNA indotto da stress ossidativo.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (è stato completato il Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate banche dati di libero accesso su un’area del sito ISS.

L’attività di marcature CE dei dispositivi medici coordinata da un responsabile ha portato alla certificazione di numerose Aziende sia per quanto riguarda i sistemi di qualità che le certificazioni di prodotti.

Descrizione dei Reparti

Reparto Ambiente e traumi

L'attività primaria del Reparto consiste nello studio dei traumi in relazione agli ambienti di vita. Ciò comporta la descrizione e l'analisi delle tipologie di trauma, l'individuazione e la quantificazione dei loro fattori di rischio e dei determinanti, ai fini della definizione e della verifica di specifiche azioni di prevenzione. In questo ambito, il Reparto cura in particolare lo sviluppo di modelli previsionali e valutativi, sia di carattere statistico-matematico, sia in termini di simulazione.

Reparto Antiparassitari

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati dell'SSN;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori dell'SSN.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: i) ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al

DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori; ii) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; iii) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; iv) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; v) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; vi) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (es. rilevamento di biomarker);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti di origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disrupter*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema APAT-ARPA (Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici – Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale).

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;

- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura e i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili. Il Reparto svolge inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particolato, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;
- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;
- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riutilizzo, delle acque di impianti ad uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;

- studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
- tassonomia molecolare di virus e batteri;
- interventi relativi alle emergenze idriche.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;
- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie GPS e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfestanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione dell'attività mutagenica e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali *in vitro* e *in vivo*;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

La missione del Dipartimento comprende lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori, includendo lo sviluppo di nuove terapie antitumorali, inclusa la sperimentazione sui vaccini antitumorali. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono circa 80. Tra questi vi sono numerosi studi di particolare rilevanza tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo stress; gli studi sulla BSE e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della Sclerosi Multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; studi nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neuro tossicologia e neoendocrinologia; studi sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un recente convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa di ERA-NET per la ricerca oncologia in Europa, dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento. Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (es. l'attivazione dell'"officina farmaceutica" FabioCell per la preparazione di prodotti cellulari sperimentali per uso clinico a supporto di ricerche dell'ISS e di IRCCS e centri universitari nell'ambito di una missione di promozione della ricerca clinica nel settore delle bioterapie antitumorali). Infine, il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

Resoconto attività 2008

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2008 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei Reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, i tumori, incluso lo sviluppo di tecniche di *imaging* di rilevante impatto sanitario per la diagnosi e monitoraggio della crescita neoplastica e di nuove strategie di terapie cellulari e di combinazione di vaccini antitumorali con altri interventi terapeutici.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita).

Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2008. A titolo esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario. Tra questi, si segnalano alcuni studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (es. autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali, come pure studi miranti alla caratterizzazione funzionale di proteine ad attività tirosin-chinasica (JAK1) nelle leucemie linfoblastiche acute. La ricerca di marcatori dell'infezione da EBV nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) ha portato alla proposta di un nuovo modello patogenetico della malattia, che identifica in una disregolata infezione del virus la causa principale del processo infiammatorio cronico che colpisce il sistema nervoso centrale provocando deficit neurologici irreversibili. Nel campo della diagnostica oncologica, è stato concluso uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

Ugualmente significative e impegnative sono state le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per ACC. In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, il cui rendiconto annuale è stato presentato in un Convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto (9-10 febbraio 2009), insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa nazionale nell'ambito della medicina traslazionale, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento nel 2008.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono circa 80. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative e alcune malattie rare; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio del ciclo cellulare e dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica nucleare.

Nel corso del 2008, sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazione di vaccini cellulari a base di cellule dendritiche contro alcuni tumori, che nel 2009 saranno prodotti nell'"officina farmaceutica" FaBioCell e utilizzati in studi clinici pilota e sono state determinate le condizioni operative per lo sviluppo di uno studio clinico di fase II di chemio-immunoterapia

in pazienti con melanoma. In aggiunta, il Dipartimento ha coordinato il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto EATRIS) e delle bioterapie. Il Dipartimento è stato promotore di una grande Conferenza internazionale sulla medicina traslazionale che ha coinvolto anche altri dipartimenti dell'ISS (1-3 ottobre 2008). Le attività di ricerca e di intervento principali dei singoli Reparti sono qui di seguito sintetizzate.

Descrizione dei Reparti

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

Il Reparto di Applicazioni Cliniche delle Terapie Biologiche nasce nell'aprile 2008 con l'intento di promuovere la ricerca e l'applicazione in ambito clinico di strategie terapeutiche basate sull'uso di prodotti biologici di nuova generazione. In particolare, il Reparto si occupa prevalentemente di immunoterapia dei tumori senza tralasciare le possibili implicazioni che gli sviluppi delle conoscenze in questo ambito potrebbero avere anche su altre patologie (infettive, degenerative o autoimmuni).

L'intento è di mettere a frutto le conoscenze precliniche e cliniche elaborate dai propri ricercatori e di collaborare con altre istituzioni di ricerca e con istituzioni cliniche per promuovere la realizzazione nell'uomo di nuovi protocolli terapeutici e valutarne gli effetti e l'efficacia. Le tematiche da sviluppare riguarderanno l'uso di citochine, cellule dendritiche (DC) e di linfociti in combinazione o meno con agenti chemioterapici ed, eventualmente, altri farmaci, per potenziare le risposte immunitarie contro i tumori.

Il Reparto ha, inoltre, il compito specifico di mantenere costantemente aggiornate le conoscenze nel settore delle bioterapie sia attraverso un'attività di *horizon scanning* che di ricerca attiva in modelli animali e nell'uomo per disegnare, coordinare e monitorare studi clinici di immunoterapia e più in generale di bioterapia con il fine ultimo di fornire *proof of concept* per l'applicazione clinica di terapie biologiche.

Non ultimo, l'*expertise* dei ricercatori del Reparto sarà messo a disposizione dell'Istituto e dell'accademia per la comprensione e il superamento dei problemi tecnici e regolatori che rendono difficile l'applicazione e la diffusione delle bioterapie.

In questo primo anno sono stati avviati studi sperimentali sia di tipo preclinico che clinico con l'intento di integrare le conoscenze derivanti dalla ricerca di base con quelle necessarie allo sviluppo clinico di nuove strategie terapeutiche antitumorali.

— Studi preclinici

Tra i vari studi preclinici avviati, i seguenti si trovano in fase conclusiva:

- Studio comparativo, mediante tecniche di *microarray*, del profilo dei messaggeri indotti da diversi agenti chemioterapici aventi o meno effetto promuovente la risposta immune antitumorale nel topo.
- Studio dell'effetto di agenti chemioterapici sul potenziamento della risposta immunitaria innata nel topo.
- Studio della maturazione delle cellule dendritiche durante lo sviluppo neonatale nell'uomo.
- Analisi, mediante *microarray*, della modulazione dell'espressione genica in PBMC di pazienti trattati con ciclofosfamide.

- Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto.
- *Studi clinici*
 - Studio di fase I/II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina).
 - Valutazione dell'effetto di *epitope spreading* in pazienti vaccinati con peptide di Melan A- Mart-1 in combinazione a trattamento con Dacarbazina.
 - Coordinamento del progetto Rete nazionale per studi clinici e di strutture di buona pratica di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP) per le bioterapie dei tumori per ACC in cui si svolge anche una parte relativa alla standardizzazione di metodi per il monitoraggio immunologico di pazienti sottoposti a immunoterapia antitumorale.

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

Il Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative svolge attività di ricerca sui seguenti argomenti:

- *Marcatori di stress ossidativo nei tessuti*

Vengono studiate le modifiche e i segnali cellulari indotti da radicali e specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (superossido, ossido nitrico (NO), perossinitrito, acqua ossigenata ecc.). Questi composti prodotti dai tessuti svolgono sia funzioni di messaggeri inter- o intracellulari ma anche funzioni citotossiche. Il danno ossidativo prodotto dai radicali è presente in numerose, se non tutte le patologie, ed è la causa o la conseguenza di patologie a larghissima diffusione come i tumori, le malattie cardiovascolari e le malattie neurologiche. Gli enzimi più rilevanti che producono radicali sono le *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH)-ossidasi (NOX) e le ossido nitrico sintetasi (NOS). Nel Reparto vengono confrontati i risultati ottenuti sul sangue periferico esposto ad ossidanti o proveniente da pazienti (ad es. patologie polmonari, malattie rare, patologie cardiovascolari, ecc.). Le specie radicaliche e/o ossidanti possono modificare in modo specifico e caratteristico alcune molecole bersaglio quali ad esempio le proteine. Obiettivo degli studi *ex vivo* è, inoltre, la caratterizzazione di biomarcatori innovativi tramite l'identificazione di molecole bersaglio dell'attacco radicalico al fine di costruire una "Radicalomica" del tessuto. Particolare interesse è anche rivolto nei confronti del ruolo "benefico" del radicale NO, molecola in grado di contrastare l'aterosclerosi. Diverse osservazioni, infatti, hanno messo in evidenza come i livelli elevati *asymetric dimethyl arginine* (ADMA), un antagonista recettoriale della NOS, e bassi livelli di Apelina, una adipokina che regola la pressione attivando la NOS, siano direttamente correlati con lo spessore dell'intima e con il danno endoteliale.
- *Apoptosi e autofagia in cellule tumorali: il microambiente tumorale e stress ossidativo*

La modulazione della risposta intrinseca di sopravvivenza cellulare alla chemioterapia è stata recentemente associata ad un meccanismo dipendente dall'autofagia, cioè dalla capacità di alcune cellule tumorali di "resistere" all'effetto pro-apoptotico dei farmaci antineoplastici. Sono state quindi proposte una serie di strategie farmacologiche innovative tendenti a modificare il microambiente, e inibire il processo autofagico e ripristinare la suscettibilità all'agente anti-neoplastico. Ci si propone di analizzare le possibilità di bloccare i meccanismi di sopravvivenza intrinseca e modificare il destino

metabolico cellulare tramite l'impiego di sostanze (farmaci, inibitori metabolici, sostanze che producono radicali liberi) con specifica attività anti- pro-autofagica.

– *Fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario*

L'obiettivo principale di questa linea di ricerca è quello di meglio caratterizzare i meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario (incluse immunodeficienze e malattie autoimmuni). È ormai noto che l'omeostasi linfocitaria è regolata non soltanto dalla proliferazione e differenziazione cellulare ma anche dalla morte cellulare programmata (apoptosi). Un particolare interesse è volto allo studio dei meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi) che contribuisce, insieme alla proliferazione e differenziazione cellulare, al mantenimento dell'omeostasi cellulare.

– *Controllo del ciclo cellulare*

Questa linea di ricerca è tradizionalmente rivolta all'analisi dei meccanismi molecolari che determinano la cessazione permanente della proliferazione nel corso del differenziamento cellulare terminale e alla ricerca di metodi atti a riattivarlo. Recentemente questo programma si è espanso a comprendere metodi per la riattivazione della proliferazione in ogni tipo di cellule non proliferanti, includendovi cellule quiescenti e senescenti. Tale espansione ha portato alla formulazione di una legge generale che governa l'assenza di replicazione. Essa ha consentito inoltre di formulare approcci *in vitro* alla terapia di sostituzione cellulare e sviluppare modelli di rigenerazione tissutale *in vivo*. La genetica di questi sistemi viene inoltre indagata facendo uso dell'organismo-modello *C. elegans*.

Nell'anno 2008 sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- Meccanismi di *signaling* del perossinitrito (PN) in eritrociti. Il PN induce una rapida attivazione della glicolisi attraverso due diversi *pathway*: uno mediato dall'emoglobina, il secondo coinvolge la fosforilazione della Banda 3.
- Stress ossidativo e identificazione di biomarcatori nelle patologie polmonari. Progetto ISS-NIH. Sono stati affrontati tre aspetti: i) Valutazione degli eritrociti come "bio-sensori" in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; ii) Metabolismo del farmaco β_2 -agonista clenbuterolo (CLB). Il CLB nella saliva a pH acido forma composti il cui potenziale cito- e geno-tossico è poco conosciuto. iii) Effetti della overespressione di NOX1 sulla instabilità genomica in cellule di mammifero. I nostri risultati hanno dimostrato che l'aumento di stress ossidativo può saturare la capacità di riparo del DNA e causare instabilità genomica.
- Studio *in vitro* e *in vivo* di farmaci modulatori di Apoptosi/Autofagia. I dati ottenuti indicano che la pirimetamina (PR, inibitore della diidrofolato riduttasi) è in grado di indurre in linee cellulari umane di melanoma metastatico apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita. Questi risultati sono stati confermati su topi SCID inoculati con le cellule già testate *in vitro*.
- Fattori responsabili dell'alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario. Abbiamo osservato in differenti patologie immunomediata come un aumento dell'apoptosi, secondario ad una cronica attivazione del sistema immune, conduce a linfopenia ed esaurimento della funzione timica. Al fine di mantenere un numero "normale" di cellule T, i linfociti T vergini proliferano in periferia con restrizione della diversità del repertorio V β del recettore per l'antigene della cellula T e conseguente difetto della sorveglianza immunitaria.

- Il controllo del ciclo cellulare *in vitro* e *in vivo*. La dimostrazione che è possibile riattivare il ciclo cellulare in cellule non proliferanti di ogni tipo sopprimendo appropriati inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti è stata utilizzata per indagare i tipi di danno cromosomico che accompagnano la senescenza mediante analisi citogenetica. I medesimi risultati sono stati applicati a modelli di rigenerazione tissutale *in vivo*. I modelli utilizzati comprendono la rigenerazione tissutale nel muscolo scheletrico e, in uno studio collaborativo, nel muscolo cardiaco. Infine è stato approfondito lo studio degli eventi che seguono la riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, con particolare ma non esclusivo riguardo a quelle di muscolo scheletrico.
- Struttura e funzione della Flagellina (FL). La FL è stata analizzata sull'estratto di ac. citrico attraverso reazioni chimiche e biochimiche e separazione delle componenti in elettroforesi. Si è visto che la rimozione della componente oligosaccaridica si accompagna con la riduzione dell'apparente Mw e con la formazione di frammenti proteici. È stata sviluppata una linea di ricerca per lo sviluppo di sistemi diagnostici e prognostici non invasivi.

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

Nel corso del 2008 sono proseguite le seguenti attività di ricerca:

- L'analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD) effettuata sui pazienti provenienti da diverse Unità Valutative del territorio (UVA), analisi che ha consentito l'individuazione di due nuove mutazioni sul gene della Presenilina 2 (PSEN2): la S175C su una famiglia affetta da Alzheimer familiare, comunicata al Congresso mondiale sull'Alzheimer di Chicago e che sarà presto oggetto di una pubblicazione; un'ulteriore mutazione della PSEN2 la R71W ha dato luogo ad una pubblicazione attualmente sottomessa a *Journal of Alzheimer's disease*. Sul codone 717 del gene dell'APP è stata, invece, individuata, in differenti membri di una famiglia, la mutazione V717I.
- Lo studio di possibili fattori di suscettibilità a livello di alcuni geni presumibilmente coinvolti nell'AD ci ha condotto ad analizzare due varianti alleliche di SORL1 (associata al *trafficking* dell'APP) varianti risultate essere in *linkage disequilibrium* fra loro e CALHM1, un modulatore dell'omeostasi del calcio, di cui è stato analizzato il polimorfismo P86L, come fattore di rischio, per una sua possibile associazione con lo sviluppo della patologia nella nostra popolazione AD. I risultati sono stati comunicati al EFNS e attualmente sono in corso le elaborazioni statistiche dei dati ottenuti dalle frequenze geniche dei polimorfismi suddetti, sui campioni di pazienti affetti da AD e relativi controlli e quindi la stesura del lavoro.
- Lo studio di possibili fattori di rischio ambientale sull'espressione dei geni coinvolti nelle malattie neurodegenerative, ci ha condotto ad analizzare due differenti stimoli comunemente associati alla neurodegenerazione: l'ipossia e lo stress ossidativo. L'analisi molecolare della Progranulina (PGRN), un gene associato alla demenza frontotemporale (FTD) (gene coinvolto nello sviluppo neuronale che promuove il differenziamento sessuale del cervello) ha mostrato una forte *up*-regolazione in risposta ad uno stimolo di 24h di ipossia, che coinvolge la via di trasduzione del segnale di ERK. Il trattamento con un inibitore di questa via riportava i valori dei trascritti della PGRN agli stessi livelli osservati nei controlli. Il trattamento con H₂O₂ non induceva invece alcuna modulazione del gene. I risultati, in corso di pubblicazione, indicano che PGRN è altamente

- suscettibile ai cambiamenti di ossigeno, suggerendo un suo possibile ruolo protettivo contro lo stress ipossico cerebrale.
- Nella ricerca di potenziali modulatori del metabolismo dell'Ab abbiamo studiato il ruolo del metabolismo del Ca^{2+} come potenziale fattore di suscettibilità nello sviluppo della malattia di Alzheimer, come recentemente dimostrato da numerose conferme sperimentali. L'attività di ricerca è stata dedicata alla valutazione dell'effetto dell'alterazione funzionale dei depositi intracellulari del Ca^{2+} sulla regolazione dell'espressione dei geni coinvolti nell'eziopatogenesi dell'AD. L'inibizione delle pompe intracellulari SERCA, attraverso l'utilizzo della tapsigargina, ha indotto una modulazione dei geni delle preseniline che è risultata essere legata al modello cellulare utilizzato, con differenti variazioni riscontrabili nelle cellule neurali rispetto a quelle di tipo gliale. Poiché tale regolazione dei messaggeri delle preseniline potrebbe alterare l'attività enzimatica della gamma-secretasi, influenzando il metabolismo della b-amiloide, stiamo attualmente valutando i livelli della b -amiloide nei media cellulari.
 - Le statine sono state associate come fattore protettivo per la malattia di Alzheimer da numerosi studi epidemiologici, pur essendo al momento sconosciuto il meccanismo di azione molecolare. Lo studio sugli del trattamento di una statina di nuova generazione (Rosuvastatina), sulla regolazione della trascrizione dei geni del complesso della gamma-secretasi ha evidenziato, per la prima volta, alcuni effetti diretti sulla modulazione della trascrizione dei geni del complesso della gamma-secretasi e si stanno, pertanto, valutando i livelli della b-amiloide nei media cellulari.
 - Per quanto riguarda l'identificazione di marcatori molecolari in campioni biologici periferici per migliorare la diagnosi precoce della CJD, abbiamo iniziato ad analizzare il *pattern* di espressione genica delle popolazioni linfocitarie di pazienti affetti da CJD, Alzheimer e controlli sani. In particolare, abbiamo condotto un'analisi quantitativa su differenti geni usando la metodica dell'*RT2 Profiler PCR Array* che analizza simultaneamente l'espressione di 84 geni correlati ad una specifica via fisiologica. A tale proposito abbiamo scelto un saggio contenente una serie di geni associati ad alcune proteine della matrice extracellulare: costituenti delle membrane, collageni e altre proteine coinvolte nella struttura della matrice. I risultati ottenuti fino ad oggi hanno mostrato una *down*-regolazione di alcuni di questi geni facendo ipotizzare, quindi, un coinvolgimento di questa via fisiologica nello sviluppo della CJD.
 - L'utilizzo dei modelli animali per l'AD ha permesso di definire il meccanismo molecolare del processamento proteolitico dell'*Amyloid Precursor Protein*. Lo screening effettuato sui topi da noi elaborati precedentemente ha permesso quest'anno di individuare: quattro topi fondatori per la colonia PSEN2(A85V) e sei per la colonia APP (I716T; KM670/671NL), in grado di trasmettere il transgeni alla prole. Gli animali individuati sono attualmente in fase di riproduzione per l'espansione delle colonie. A questa fase seguirà la caratterizzazione degli effetti fenotipici e comportamentali indotti dall'espressione delle mutazioni nelle due linee murine che ci ripromettiamo di effettuare nell'anno in corso.
 - Sono state concluse e pubblicate l'analisi genetica per la ricerca di fattori di rischio e l'analisi dei determinanti di sopravvivenza nella malattia di Alzheimer sporadica (SAD) in relazione al polimorfismo M/Val codone 129 del gene che codifica per la proteina PrP (PRNP) in collaborazione con centri universitari italiani e statunitensi.
 - Abbiamo concluso gli studi dei meccanismi patogenetici delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE) che riguardano l'infezione intranasale con i prioni e il coinvolgimento dei muscoli dopo infezione orale con BSE e inviato per la pubblicazione i relativi manoscritti.

- Sono in preparazione i manoscritti che riguardano gli studi di rimozione dei prioni dal sangue mediante filtri e sull'inattivazione dei prioni nei preparati alimentari di origine bovina.
- Sono state svolte anche le attività di ricerca che riguardano gli studi sull'amiloidogenesi nelle TSE mediante la tecnica della spettrometria di massa in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica della Sapienza Università di Roma e che hanno portato alla pubblicazione di una *review* sulla conformazione della proteina PrP amiloidea.
- Sono state svolte anche le attività di ricerca che riguardano l'uso della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) Cerebrale per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e che hanno portato alla stesura e all'invio per la pubblicazione di un articolo sulla descrizione delle lesioni specifiche per questa patologia.
- Sono stati inoltre avviati studi sulla terapia sperimentale delle TSE sia mediante utilizzazione di nuove molecole che abbiano un razionale nella patogenesi della malattia (statine) sia mediante molecole già note per il loro effetto antiscrapie ma con nuove tecniche di veicolizzazione nel cervello in modo da aumentarne l'efficacia.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Proseguendo secondo le linee programmatiche del Piano triennale 2006-2008, le attività di ricerca del Reparto nel 2008 sono state finalizzate alla identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di *endpoint* farmacologici in patologie tumorali e neurodegenerative, utilizzando approcci integrati di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca.

- *Oncologia sperimentale*
 - Identificazione mediante analisi comparativa di profili spettrali MRS e di profili di espressione genica del significato diagnostico e prognostico di alterazioni del ciclo della fosfatidilcolina (PC) come indicatori di progressione tumorale nel carcinoma ovarico e mammario (linee cellulari e cellule isolate da paziente; xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti; campioni chirurgici isolati da pazienti a storia clinica nota; lesioni tumorali in vivo nella paziente).
 - Ruolo di fosfolipasi PC-specifiche nella down-modulazione della espressione in membrana e riciclo di HER2 in cellule di carcinoma mammario HER2³⁺.
 - Ruolo della inibizione di fosfolipasi PC-specifiche sul differenziamento cellulare di cellule di carcinoma mammario.
 - Relazioni tra ciclo della PC e *cell signalling* mediato dall'asse CXCL12/CXCR4, ai fini di identificare nuovi meccanismi di controllo del processo di metastatizzazione di cellule tumorali
 - Studi MRI sull'effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato in modelli di glioma.
 - Caratterizzazione mediante MRS *in vivo* del microambiente tumorale (pH) in: i) xenotrapianti di melanoma umano in topi SCID trattati con inibitori delle pompe protoniche; ii) impianti sottocutanei di cellule eritroleucemiche di *Friend* nel topo, per lo sviluppo di un protocollo sperimentale di applicazione della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale.
 - Caratterizzazione molecolare e funzionale di esosomi secreti da cellule *Natural Killer* (NK) in relazione all'attività citolitica, apoptotica e immunomodulatoria.