

- Monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

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

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- Studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura.
- Individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologica.
- Studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia.
- Studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi

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

- Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative.
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

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

- Studio delle sorgenti radioattive.
- Stima quantitativa del rischio.
- Stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti e nelle acque.
- Problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (es. uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM)).
- Studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell'esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.
- Tecniche avanzate di radiochimica (es. determinazione rapida del ^{90}Sr nel latte materno).

Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

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

- Caratterizzazione chimico-fisica di componenti delle frazioni granulometriche del PM10 (materiale particolato fine) mediante microscopia elettronica, spettroscopia elettronica a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra composizione delle particelle e risposta infiammatoria macrofagica cellulare a seguito di esposizione acuta e cronica.
- Studio delle modificazioni indotte dal PM10 sulle funzioni e strutture cellulari (membrana citoplasmatica, organuli cellulari).
- Caratterizzazione del particolato minerale in reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti umani a rischio.
- Studi ultrastrutturali e cellulari degli eventuali effetti patologici e della biocompatibilità di materiali.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- *Technology Assessment* in ambito sanitario e ospedaliero.
- Valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione.
- Supporto all’implementazione della “assicurazione qualità” per l’ISS e per i singoli laboratori di prova.
- Attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE.
- Valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

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

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

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in cinque Reparti: i) Patogenesi dei retrovirus, ii) Interazione virus-ospite (core lab di immunologia), iii) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (core lab di virologia), iv) Sperimentazione clinica (core lab di sperimentazione) e, v) Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

Resoconto attività 2008

Nel 2008 il Centro Nazionale AIDS ha condotto attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività di servizio.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

– *Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS (Finanziato dal Ministero della Salute)*

Il Centro coordina il Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull’AIDS in Italia. Nel biennio 2007-2008 non sono avvenuti nuovi finanziamenti di progetti e, pertanto, non è stato possibile organizzare un nuovo Programma Nazionale, né finanziare nuovi progetti. Il Programma del 2006, ultimo finanziato, prevedeva i seguenti campi di studio/intervento: i) Epidemiologia dell’HIV/AIDS; ii) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell’HIV/AIDS; iii) Ricerca clinica e terapia delle malattie da HIV; iv) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’AIDS; v) Intervento sociale e socio-psicologico; vi) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS. In questo

contesto, il Centro ha istituito, sin dal 1998, l'Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV). L'ICAV è un programma traslazionale (dalla ricerca di base alle sperimentazioni cliniche) che ha coinvolto più di 70 Centri di ricerca su tutto il territorio nazionale ed è strettamente connesso ai programmi internazionali del Centro. Nell'ambito del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS il Centro ha costituito un'Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi (KS), un tumore che colpisce frequentemente i soggetti infettati da HIV, con attività volte allo sviluppo di terapie innovative. Nel quadro dell'Azione Concertata, sono stati avviati studi clinici di fase II per il trattamento del KS in soggetti non infettati da HIV (KS classico, CKS) mediante trattamento con gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) come monoterapia o in associazione a chemioterapia convenzionale.

— *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, MAE e dall'AIFA)*

Nel 2008, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di fase I, sono proseguiti gli studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) attivati nel 2007 al fine di valutare la risposta immunitaria umorale e cellulare specifica contro la proteina ricombinante Tat nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I (preventivo e terapeutico) con il vaccino basato su Tat (Ensoli *et al.* AIDS 2006; Ensoli *et al.* AIDS 2008).

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono tuttora in corso due studi osservazionali prospettici (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ sia in trattamento *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), sia asintomatici.

Nel corso del 2008 è stata completata la sperimentazione clinica di fase II per la valutazione dell'attività anti-tumorale e della tollerabilità dell'HIV-PI Indinavir nel trattamento di pazienti affetti da CKS, non infettati da HIV (Monini *et al.* AIDS 2009). Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA è stata avviata una nuova sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale in pazienti con CKS avanzato.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è in corso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia cervicale intraepiteliale (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) in donne non infettate da HIV. Attualmente si stanno svolgendo studi sulla regressione di questo tipo di tumore in modelli sperimentali preclinici.

Nel luglio 2008, il Centro ha attivato la sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART in Italia: la sperimentazione prevede il coinvolgimento di dieci centri clinici sul territorio nazionale.

In parallelo il Centro ha sviluppato approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env di HIV, in collaborazione con Novartis. Trial clinici di fase I del vaccino basato sulla combinazione di Tat ed Env sono in preparazione in Italia.

In Sudafrica e in Swaziland sono proseguite le attività per l'individuazione e lo sviluppo di siti per trial clinici avanzati (fasi IIB e III) di vaccini contro l'HIV/AIDS. Nell'ambito di differenti progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS, dalla Commissione Europea (Progetto AVIP) e dal MAE, sono stati effettuati studi epidemiologici e di background virologico e immunologico in soggetti africani infettati da HIV, per valutare la fattibilità di trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. A tale scopo, personale

esperto del Centro ha effettuato diverse missioni *in loco* al fine di identificare i siti potenziali per la sperimentazione clinica e di trasferire al personale locale le procedure e le metodologie necessarie.

- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci (progetto proposto per finanziamenti al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca)*

Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca e Industria, ha implementato strategie innovative, preventive e terapeutiche, basate su nuovi sistemi di *delivery* per aumentare l'efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori. In particolare, sono state sviluppate nano- e micro-sfere i cui determinanti di superficie sono stati modificati allo scopo di massimizzare l'efficienza di assorbimento e rilascio del principio attivo.

Infine, il Centro è stato coinvolto in attività istituzionali di supporto a Istituti italiani per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV. In particolare, il Centro Trasfusionale del Policlinico Umberto I in via Chieti, dell'esperienza di componenti del CNAIDS per la diagnosi di laboratorio di infezione da HIV in donatori di sangue e in pazienti.

A livello europeo nel 2008 il Centro ha continuato le sue attività in progetti, accordi e iniziative, nelle quali è stato coordinatore o collaboratore. I progetti in cui è stato coinvolto sono i seguenti

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*

L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Dal 2007 il progetto è stato ampliato aggiungendo due nuovi gruppi di ricerca, uno in Sudafrica e uno in Swaziland, prendendo il nome di *AVIP/Targeted Third Countries* (AVIP/TTC). Nel 2008 questi gruppi sono entrati a far parte attivamente del progetto. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici e nella conduzione di trial clinici di fase I con tali approcci in Europa e nel potenziamento delle capacità cliniche e di laboratorio di siti selezionati in Sudafrica e in Swaziland allo scopo di costruire le basi necessarie alla conduzione di trial clinici avanzati (fasi II e III) con vaccini contro l'HIV/AIDS.

In linea con gli anni precedenti, il Centro Nazionale AIDS, coinvolto in tutte le principali attività del progetto, ha portato avanti gli obiettivi previsti. Il 2008 è stato l'anno conclusivo dell'AVIP. Tuttavia, un'estensione di un anno, a costo zero, è stata richiesta alla Commissione Europea per consentire il completamento del programma.

- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*

Conclusosi nel 2008, il VIAV è stato uno *Specific Targeted Research Project* (STREP) coordinato dal Centro, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma quadro (FP6), volto allo sviluppo di un vaccino anti-HIV altamente innovativo basato su un complesso molecolare tra Tat ed Env di HIV-1. Il progetto ha coinvolto otto Centri di ricerca e l'Industria in tre Paesi della Comunità europea.

- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*

È un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis e del quale il Centro è un importante partner. Il progetto è volto allo sviluppo di innovativi vaccini contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, che utilizzano come immunogeni antigeni validati in programmi vaccinali precedentemente descritti. L'obiettivo finale del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo con questi vaccini

innovativi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV, sia per il batterio della tubercolosi. Il Centro ha contribuito per la parte riguardante l'HIV.

– *Europrise*

Europrise è un *Network of Excellence* (NoE) finanziato dalla Comunità europea. L'obiettivo principale del progetto è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbicidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 Paesi diversi.

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

– *Accordo scientifico con il Karolinska Institute, l'Imperial College di Londra e l'Università di Ferrara per lo sviluppo di nuovi immunogeni basati sul complesso Tat/Env*

Nel 2008 il Centro ha siglato accordi scientifici nazionali e internazionali per la caratterizzazione della struttura di un vaccino innovativo basato su un complesso tra le proteine Tat ed Env di HIV, la produzione di Env naturali dotati di elevata affinità per Tat e per lo sviluppo di immunogeni di seconda generazione basati su forme modificate di Tat e su complessi Tat/Env stabilizzati e ingegnerizzati.

– *Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH)*

Il Centro è stato promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003 ed è continuato nel corso del 2008. Questa cooperazione rappresenta anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti e Istituzioni internazionali.

– *“Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS” (finanziato dal MAE)*

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di *governance* nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni di GMP, somministrabili all'uomo.

Il Progetto è stato avviato nel gennaio 2008. Il Centro ha implementato le attività del Progetto con diverse missioni in Sudafrica e in Swaziland da parte di personale esperto nelle tematiche sviluppate nel progetto.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi occidentali. A questo proposito nel corso del 2008 sono stati effettuati, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS e del progetto AVIP (*AIDS Vaccine Integrated Project*), finanziato della Comunità europea, studi di caratterizzazione virologica e della risposta immunitaria umorale e cellulare contro l'HIV in soggetti infettati da HIV, provenienti da regioni del Sudafrica e dello Swaziland caratterizzate da un'alta prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV. In particolare sono stati caratterizzati a livello molecolare i principali sottotipi di HIV associati all'infezione nella popolazione delle regioni in esame ed è stata valutata la risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata verso i principali antigeni virali. Il Reparto effettua inoltre attività di trasferimento delle innovazioni acquisite dalla ricerca di base nei confronti di strutture di Paesi in via di sviluppo allo scopo di promuoverne l'applicazione nelle strategie preventive e nella capacità di laboratorio, in preparazione a trial con vaccini contro l'HIV/AIDS. Ciò è di basilare importanza nei siti in Sudafrica e Swaziland presso cui si prevede la sperimentazione clinica con vaccini contro l'HIV/AIDS e, a questo proposito, nell'ambito di programmi co-finanziati dal MAE, dall'Unione Europea e dal Programma Nazionale AIDS, particolare attenzione è stata rivolta all'individuazione di siti per la conduzione di trial vaccinali e al trasferimento della tecnologia necessaria alla conduzione della sperimentazione (*Capacity Building*). Infine, il Reparto svolge attività di supporto continuativa al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro Unità funzionali integrate (Infettività virale, Immunità umorale, Immunità naturale e acquisita cellulo-mediata, *Cross-Talk* sistema immune e vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, che vengono validati nei modelli dei primati non umani (Reparto 3) per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il Core Lab di immunologia del Centro. In questo contesto, sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat e altre proteine regolatorie di HIV sulla infettività di HIV, sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o ad antigeni di HIV/SIV, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il

ruolo di Tat e altri geni regolatori di HIV nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali di ricerca, Retrovirologia molecolare e Retrovirologia applicata. L'attività dell'Unità di Retrovirologia molecolare è dedicata sostanzialmente allo studio dei meccanismi alla base della trasmissione cellula-cellula di HIV verso linfociti, macrofagi e cellule dendritiche. In particolare, gli studi sono rivolti alla messa a punto di strategie microbicide innovative in grado di bloccare la trasmissione orizzontale di HIV. Inoltre, la suddetta unità continua ad occuparsi dello studio del ruolo delle proteine regolatrici di HIV nei meccanismi della patogenesi AIDS, con particolare riguardo alle cellule del sistema nervoso.

L'Unità di Retrovirologia applicata svolge ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali. Queste strategie sono basate sull'uso di particelle lentivirali "vuote" capaci di colpire target cellulari specifici e in grado di incorporare alti livelli di proteine esogene come prodotto di fusione con un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli nelle particelle lentivirali.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza delle Scimmie (*Simian Immunodeficiency Virus*, SIV) e virus chimerici SIV/HIV (SHIV) e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS, che eventualmente saranno poi trasferiti per la loro applicabilità in trial clinici. In questo, il Reparto si avvale della notevole esperienza acquisita nel corso di decenni nell'applicazione e sviluppo del modello del primate non umano. Le attività del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (studio dell'infettività e del tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale), studi delle interazioni ospite e virus, produzione e titolazione di stock di virus chimerici di SIV e di HIV (SHIV), generazione di nuovi SHIV di *clade C* e loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* e *in vivo*, conduzione di trial preclinici sia in animali di piccola taglia (topi, conigli), sia nel modello animale del primate non umano (immunogenicità ed efficacia). Più recentemente, il Reparto ha iniziato una serie di studi per verificare la possibilità di interventi di immunoprofilassi/antimicrobici basati sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti *in vitro* da linee cellulari di origine B derivate da scimmie immunizzate.

Basandosi sulla propria pluriennale esperienza, il Reparto affronta anche tematiche associate alle infezioni e co-infezioni virali (EBV-like di scimmia) e retrovirali (*Type D* retrovirus) con SIV o SHIV nei modelli preclinici della scimmia e di piccoli animali.

Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core lab di virologia, il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche biologiche, molecolari e istologiche.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio centralizzato di immunologia e virologia per le sperimentazioni cliniche (Unità ISS/IFO), *Clinical trial management*, Analisi e validazione dati, Validazione preclinica. Le attività del Reparto sono volte alla preparazione e alla conduzione di sperimentazioni cliniche dirette alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS. In particolare le attività condotte includono:

- gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli animali;
- la preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali;
- la preparazione della documentazione necessaria per l'attivazione e la conduzione di trial clinici;
- la conduzione dei trial clinici, con attività di coordinamento e monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici anche attraverso la collaborazione con una *Contract Research Organization* (CRO);
- la realizzazione di test immunologici e virologici nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche (core lab);
- la standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici (core lab);
- l'analisi statistica dei dati, durante e a conclusione dello studio;
- la preparazione di specifiche relazioni tecniche di sicurezza e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche condotte.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

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

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare le informazioni sanitarie disponibili potenziando la conoscenza epidemiologica.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali. È da menzionare in questo contesto l'accordo quadro che il CNESPS nel 2005 ha stilato con CCM la cui direzione operativa è presso la Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute. Inoltre il CNESPS nel 2006 ha anche sottoscritto un accordo quadro con le Regioni e Pubblica Amministrazione per collaborazione in ambito di prevenzione su temi di comune interesse.

È stato stipulato anche un accordo di collaborazione con la Sanità Militare per l'addestramento di personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare di recente costituzione e la conduzione di studi epidemiologici in collaborazione.

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

Il Centro è articolato nelle seguenti strutture:

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

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

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

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle Regioni che ne fanno richiesta.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare. Al personale di ruolo dei Servizi Sanitari Regionali (SSR), inoltre, è riservato l'accesso ad un programma di addestramento in epidemiologia applicata per la durata di due anni con conseguimento di un Master Universitario di II livello della Università di Tor Vergata in Roma. Nel 2007 è stato avviato un ulteriore corso di Master Universitario dell'Università Tor Vergata, dal titolo Sorveglianza e Management Sanitario.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, EMEA, ECDC).

Resoconto attività 2008

L'attività svolta dal Centro si è così articolata:

— *Direzione, Unità di Formazione e comunicazione e Segreteria*

- *Direzione*

Le attività della Direzione sono state orientate al coordinamento e al supporto delle attività dei singoli Reparti e Unità operative. In particolare, si è promossa la sinergia tra i vari gruppi di lavoro, la redazione dell'offerta annuale di corsi, convegni e Master. Le attività della Direzione si riassumono di seguito:

- Sono stati espletati nove Consigli di Centro.
- È stata stipulata una convenzione con la Sanità Militare per il supporto e l'addestramento del personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare e per la messa a punto di un Registro Tumori Militare.
- Nella Direzione le attività scientifiche sono state condotte dal Direttore, su progetti di cui mantiene la responsabilità scientifica (Progetto europeo VENICE, Progetto Europeo Polymod, Programma Europeo di *Twinning* con la Polonia, Studio PreGio per l'introduzione della vaccinazione HPV, Sorveglianza Epidemiologica dell'Influenza, Sorveglianza Passi) e dal Centro per la Procreazione Medico Assistita (vedi dopo) e dalla Unità di Formazione e Comunicazione (vedi dopo).
- Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni nazionali, ai lavori dell'EMA, come membro del *Vaccine Working Party* ed esperto nazionale

ai lavori dello *European CDC* come membro dell'*Advisory Forum* e come membro del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) della WHO.

- Tra le attività congressuali è da segnalare l'organizzazione annuale del Convegno di Primavera dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.
- La Direzione ha promosso anche la valorizzazione delle risorse umane presenti nel Centro con l'offerta estesa di corsi in lingua inglese a vari livelli.
- Presso le segreterie di Direzione vengono svolte le attività amministrative a supporto della stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2008 risultano attive 137 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2008 sono state effettuate circa 920 missioni) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive.
- Presso la Direzione è disponibile anche un servizio documentazione e un servizio grafico che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2008 340 pubblicazioni) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).
- *Unità Formazione e comunicazione*
Tra le sue attività:
 - Tra i Reparti e l'Unità dedicata (UFC), sono stati effettuati nel CNESPS 26 corsi per gli operatori dell'SSN.
 - Redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come inserto del mensile Notiziario ISS (dieci numeri nel 2008 con la pubblicazione di 20 articoli) e la redazione scientifica del sito Epicentro aggiornato con nuove notizie e report 48 volte nel 2008.
 - In collaborazione con l'Università Tor Vergata sono stati organizzati e realizzati per il 2008 due Master di secondo livello: in Epidemiologia Applicata (PROFEA) e in Sorveglianza Epidemiologica e Management sanitario (associato alla Sorveglianza PASSI).
 - In occasione di un corso sull'Epidemiologia Applicata per i professionisti dell'SSN, è stata organizzata con gli operatori dell'ASL un'indagine sulla qualità della vita delle persone con 65 e più anni della provincia di Terni.
 - In collaborazione con il Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva si è realizzata la formazione a cascata offerta ai referenti di ASL e agli operatori sanitari per l'avvio delle indagini del progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni) – OKkio alla SALUTE.
 - Si è fornito supporto, a richiesta, agli operatori sanitari dei servizi di prevenzione delle Regioni, Pubblica Amministrazione (PA) e ASL per la revisione scientifica di protocolli di studio e resoconti di studi.
- *Centro operativo Registro nazionale PMA*
Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.
Portata a termine raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2007.
La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre, le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof. Karl Nygren, ex *chairman* dello *European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA.

Preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla Legge 40/2004.

Sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2007.

Ampliata nel sito web del Registro, www.iss.it/rpma, la sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità. Ampliato, sempre nel sito web, lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva:

- prevenzione dell'infertilità
- aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità
- descrizione di un percorso di PMA

Avviati i seguenti progetti di ricerca :

- realizzazione del progetto “mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva” rivolta ai giovani in collaborazione con gli operatori dei consultori Regione Toscana, Emilia Romagna, Campania, Sicilia e Liguria;
- studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA;
- studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti;
- conservazione della fertilità in pazienti oncologici;
- studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche;
- creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana;
- studio sulla qualità dei gameti.

Avviata e conclusa una campagna di informazione sui temi della prevenzione dell'infertilità/sterilità.

— *Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

Le attività svolte nel corso del 2008 hanno incluso le seguenti aree di ricerca:

- aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A in Italia;
- storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune;
- Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti: reclutamento, raccolta dati;
- Studio sulle caratteristiche cliniche del portatore cronico del virus B in Italia;
- studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 16 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici;
- studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da virus dell'epatite virale B (*Hepatitis B virus*, HBV) in Italia;
- indagine epidemiologico-molecolare di un'epidemia da epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) in un'unità di dialisi;
- studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia): raccolta dati e campioni;
- studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai Servizi per le Tossicodipendenze (SerT). Raccolta campioni e dati;
- studio *Clinical trial on nutritional supplement* (CTNS) riguardante l'effetto di integratori dietetici ad azione antiossidante sulle opacità del cristallino, e la sua funzionalità visiva;
- stesura del protocollo per il progetto *Cardiovascular risks, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease* (CA.ME.LIA 1) ;
- raccolta dati per il Progetto *Metabolic alterations in Reggio Calabria adolescents* (M.A.RE.A.).

Nell'ambito della convenzione tra l'Istituto e il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Sistema nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria), si sono realizzate le seguenti attività:

- elaborazione e aggiornamento di linee guida, di documenti di revisione rapida e celebrazione di Conferenze di Consenso:
 - *Linee guida:*
 - Appropriatelyzza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia (pubblicata).
 - Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto (pubblicata).
 - La gestione della sindrome influenzale (pubblicata).
 - Diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche (pubblicata).
 - La prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale.
 - La gravidanza fisiologica (in corso).
 - Impiego delle tecniche di *imaging* nella diagnostica delle demenze.
 - Il taglio cesareo (in corso).
 - *Conferenze di consenso:*
 - Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeni in età fertile (celebrata).
 - Quale informazione alla donna sulla Terapia ormonale sostitutiva (TOS) (celebrata).
 - Lavori preliminari per la produzione di un documento di consenso su diagnosi e cura dei disturbi specifici dell'apprendimento.
 - *Documenti di revisione rapida:*
 - Scelta del trapianto nella chirurgia del legamento crociato anteriore.
 - Accordo tra ISS e Società italiana di pediatria per l'elaborazione di linee guida in ambito pediatrico.
 - *Partecipazione a progetti:*
 - Progetto CoCanCPG finanziato dall'Unione Europea.
 - *Corsi, convegni, workshop:*
 - Corso di base di epidemiologia
 - Corso di epidemiologia clinica
 - Corso avanzato di epidemiologia
 - Corso per valutatori della letteratura scientifica
 - Corso di etica della ricerca scientifica: studi clinici, di popolazione, genetici
 - Corso di epidemiologia in convenzione con l'università di Tor Vergata
 - Convegno: ricerca biomedica indipendente in Italia: l'esperienza in corso nella Provincia di Reggio Calabria
 - Convegno: Contaminazioni – Dialogo sull'organizzazione dei sistemi umani
 - Presentazione della linea guida "La gestione della sindrome influenzale. Ministero del welfare. Una *road map* per le Regioni e le PA".
- *Reparto Epidemiologia dei tumori*
- È stata completata l'analisi dei dati e la stesura degli articoli che riportano i principali risultati dello studio di sopravvivenza per tumore in Europa (EUROCORE-4). Gli articoli saranno pubblicati in un numero monografico (vol. 45 n. 6) della rivista *European Journal of Cancer*.
- Il progetto HAEMACARE si è concluso a novembre 2008 con un meeting organizzato ad Helsinki (Finlandia). Sono state completate le analisi di incidenza, sopravvivenza e

prevalenza per i tumori ematologici in Europa (periodo di diagnosi 1995-2002), definiti sulla base della classificazione internazionale delle malattie (ICD), terza revisione.

Le attività dello studio europeo sui tumori rari (RARECARE) sono regolarmente proseguite con la definizione della lista completa dei tumori rari (250 entità definite in base a sede di occorrenza e caratteristiche morfologiche) e con la stima dei relativi indicatori di incidenza, prevalenza e sopravvivenza.

Per il progetto ACC-RETE di Alleanza Contro il Cancro, il Reparto è responsabile del coordinamento del progetto e dell'implementazione del supporto informatico della banca dati dei Registri tumori italiani. Sono state sviluppate le procedure per la raccolta e la validazione centralizzate dei dati dei Registri. Si è concluso lo studio pilota per la raccolta di informazioni diagnostico-cliniche dei casi incidenti da parte dei Registri tumori. Sono state aggiornate al 2015 le stime nazionali e regionali di incidenza e prevalenza dei tumori dello stomaco e del polmone.

Sono iniziate le attività previste dal progetto *Identifying priority actions for rehabilitation of cancer survivors*, nell'ambito del Progetto integrato Oncologia *Rehabilitation Models for Cancer Survivors*. Il Reparto ha svolto essenzialmente un ruolo di coordinamento delle diverse attività in carico ad altre strutture.

Per il progetto SIGNUM si è completata la centralizzazione di tutti i dati e sono state fatte le analisi preliminari dei dati relativi ai campioni biologici dei militari in missione in Iraq. L'attività inerente al progetto "Sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare impegnata in Bosnia e Kosovo" è proseguita con il lavoro di sistemazione e validazione del database della coorte di militari, preliminare all'avvio degli studi sulla mortalità e l'incidenza di tumori. Sono proseguite le attività di supporto alla realizzazione del Registro tumori militare.

L'attività di collaborazione allo studio internazionale INTERPHONE ha dato luogo alla pubblicazione di due articoli su: i) validazione delle storie d'uso del cellulare raccolte all'intervista con dati di traffico forniti dagli operatori di rete; ii) stima dell'impatto di *bias* di selezione sui risultati mediante analisi di un questionario per non rispondenti e simulazioni.

Per quanto riguarda il progetto SETIL, nel corso del 2008 è stato effettuato il controllo di qualità sui file derivanti dal *merge* dei seguenti dati sui bambini eleggibili per lo studio: i) dati demografici e diagnostici; ii) stato di partecipazione o meno ai diversi moduli del protocollo (campionamenti personali di aria in zona respiratoria, campionamenti atmosferici in prossimità dell'abitazione, raccolta di campioni di urina); iii) risultati delle determinazioni chimiche di benzene, toluene, xileni ed etilbenzene nei campioni di aria personali e *outdoor*; iv) dosaggio delle concentrazioni urinarie di metaboliti del benzene e cotinina. È stata, inoltre, pianificata in dettaglio la strategia di analisi statistica dei risultati e sono state avviate le analisi descrittive preliminari.

Nell'ambito delle attività connesse al Progetto CAMELET è stato aperto il sito "Campi elettromagnetici e salute" sul portale dell'Istituto (<http://www.iss.it/elet/>).

Collaborazione con l'Università di Roma Tor Vergata (Dipartimento di Economia e Istituzioni) ad uno studio sulla dinamica del benessere in Italia nel periodo 1861-2011, con particolare attenzione agli aspetti distributivi. La salute è una delle dimensioni del benessere presa in considerazione. Il 4 luglio 2008 si è svolto il primo workshop descrittivo delle attività già svolte e programmate.

— *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*

Il Reparto è impegnato sulle attività di formazione, promozione della salute, valutazione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle malattie cardio-cerebrovascolari e