
**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

PROSPETTIVE FUTURE

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

L'attività scientifica dell'Istituto deve essere inquadrata nel Programma nazionale per la ricerca (PNR) di durata triennale, annualmente aggiornato in conformità agli indirizzi determinati dal Governo nel documento di programmazione economica e finanziaria (DPEF) ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2 del DLvo 5 giugno 1998, n. 204.

Con riferimento all'attività di ricerca per il triennio 2001-2003, l'Istituto ha elaborato proposte coerenti con le linee guida approvate dal CIPE e trasmesse al Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica.

Si dà di seguito l'elenco delle proposte di programmi di ricerca dei singoli laboratori.

Laboratorio di alimenti***Progetto: Sicurezza alimentare****Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma*

- Azioni, con effetti nel breve e medio periodo, mirate al recupero di efficienza e di efficacia degli strumenti di intervento attualmente in essere.
- Azioni di natura trasversale mirate prevalentemente alla valutazione e monitoraggio degli interventi ed alla internazionalizzazione del Sistema scientifico e tecnologico.

Motivazioni ed obiettivi del programma. - La sicurezza d'uso dei prodotti alimentari sta diventando sempre più spesso l'obiettivo centrale della politica sanitaria. Infatti, l'aumento delle segnalazioni di contaminanti pericolosi nuovi negli alimenti e di malattie alimentari da essi trasmesse hanno sottolineato l'inderogabilità di modificare il sistema di controllo attualmente in uso con uno più efficace.

A questo scopo, poiché la produzione degli alimenti è un evento dinamico, diventa necessario acquisire nuovi dati con cui valutare i pericoli chimici e microbiologici, specialmente quelli emergenti, che possono essere associati ad un particolare alimento e stimare la probabilità che possano insorgere conseguenze negative per l'uomo dal suo consumo (analisi quantitativa del rischio).

Allo stato attuale, le informazioni sui pericoli alimentari di cui dispone la rete delle strutture deputate alla vigilanza sono incomplete sia in riferimento alla tipologia di prodotti sia in relazione a tutti i possibili pericoli associati al particolare tipo di prodotto. Al concetto di sicurezza alimentare è stato recentemente associato anche quello di sicurezza nutrizionale intesa come assunzione di una dieta atta a garantire lo stato di salute dell'uomo. Vari fattori sono sotto esame in quanto sembrano proteggere dall'insorgenza di varie malattie. Particolare attenzione viene rivolta a quelle sostanze che intervengono nei sistemi ossido riduttivi dell'organismo e modulano lo stato redox delle cellule influenzando in senso positivo o negativo sullo stato di salute.

Scopi del programma sono pertanto: la valutazione del grado di contaminazione degli alimenti presenti sul mercato nazionale per definire il livello di esposizione della popolazione; la definizione di metodi alternativi a quelli tradizionali per la ricerca e quantificazione di contaminanti negli alimenti; la valutazione delle diete per il loro effetto antiossidante sull'organismo.

Tempi di esecuzione del programma. - Si prevede che il programma possa articolarsi in una prima fase di raccolta dei dati della durata di un anno e in una seconda fase di elaborazione dei risultati, tenendo conto dei dati sulle assunzioni dei vari tipi di alimenti nelle varie fasce di popolazione, che si prevede possa durare 2 anni.

Risultati di ricerche in corso. - I risultati hanno consentito di concorrere alla elaborazione di norme e di raccomandazioni a livello nazionale ed europeo.

Costo del programma. - Si prevede che il costo complessivo del programma al quale afferiscono tutti i reparti del laboratorio possa essere di 3 000 000 000 di lire in parte destinate all'acquisto di strumentazione e in parte a collaboratori esterni.

Quantità e qualità del personale. - Oltre all'attuale organico del laboratorio (3 dirigenti, 11 primi ricercatori, 7 ricercatori) è necessario procedere alla assunzione di un dirigente di ricerca, un primo ricercatore e 5 ricercatori.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Il programma si ripromette di fornire gli elementi per concorrere alla attivazione della costituenda Agenzia europea sulla sicurezza alimentare.

Laboratorio di batteriologia e micologia medica

Progetto: Nuove strategie preventive e immunoterapeutiche nella lotta alle infezioni

Razionale ed obiettivi generali del programma. - Le emergenze e riemergenze delle malattie infettive, i fenomeni legati alla loro globalizzazione, le sempre maggiori difficoltà di controllo attraverso i pochi vaccini disponibili e la diffusione dell'antibiotico-resistenza impongono l'adozione di nuove strategie nella lotta alle malattie infettive attraverso la generazione di nuovi tool sperimentali e clinici. Fra essi lo sfruttamento dell'ormai completo sequenziamento genico dei principali patogeni batterici e fungini, nonché le sempre più fini conoscenze sull'induzione e regolazione delle risposte immunitarie inducono a proporre, quale nuova strategia di controllo, la generazione di vaccini genici a scopo sia preventivo che terapeutico e di anticorpi antiidiotipo mimanti tossine capaci di uccidere in natura un ampio spettro di microorganismi. Risultati preliminari inducono a ritenere che entrambi gli approcci possono essere utilmente perseguiti per malattie quali le meningiti batteriche, la tubercolosi e le infezioni opportunistiche, soprattutto da funghi patogeni.

In particolare è ormai acquisito che attraverso le tecniche di microarrays e proteomics è possibile analizzare in breve tempo i principali geni e relative proteine immunodominanti ed è altresì chiaro che è possibile introdurre in batteri innocui commensali i geni che codificano per anticorpi antiidiotipo microbicidi.

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Si propone perciò un approfondimento ed estensione di questi studi iniziali assai promettenti per verificare in modelli di infezione sperimentali sia mucosali che sistemici l'utilizzazione completa degli approcci suesposti. I principali target sono la meningite meningococcica tipo B, la tubercolosi e la candidosi.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma coinvolgerebbe le varie unità di laboratorio insieme a numerosi collaboratori esterni nello specifico settore anche a livello industriale (Chiron Biocine Siena).

I tempi di realizzazione, intendendo per questi la produzione della generazione di vaccini e anticorpi terapeutici, vanno dai 4 ai 6 anni.

Costo del programma. - Si ritiene che la spesa complessiva, per l'intero periodo, fra spese indirette e fonti di finanziamento, già in parte disponibili, possa essere di 5-7 miliardi.

In proposito è stata già prevista sui fondi interni di laboratorio sul progetto AIDS 1% un investimento di circa 600 milioni per il 2001.

Quantità e qualità del personale. - 10 ricercatori (7 di essi già disponibili + 3 a contratto) + 12 collaboratori tecnici (8 disponibili + 4 nuovi contratti).

Laboratorio di biologia cellulare

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Studio dei meccanismi del differenziamento sessuale in plasmodio, possibili bersagli per azioni volte ad interrompere la trasmissione del parassita malarico. Induzione di mutazioni stabili in *Anopheles* e *Aedes* sui geni che controllano la maturazione dell'uovo. Tecnologie informatiche per l'analisi delle biosequenze coinvolte.

Identificazione e valutazione del significato clinico di parametri di spettroscopia ed imaging NMR come indicatori di diagnosi e prognosi in patologie tumorali e degenerative, in relazione a: 1) alterazioni morfologico-funzionali e biochimiche della lesione durante la progressione della patologia; 2) monitoraggio precoce non invasivo della risposta della lesione a schemi terapeutici innovativi, al fine di definire strategie d'intervento mirato e management personalizzato del paziente.

Studio delle interazioni intramolecolari e del ruolo del complesso multiproteico del distroglicano negli eventi cellulari responsabili dell'adesione cellula nervosa-matrice extracellulare e dei processi attivati in alcune patologie neurodegenerative. Studio dei meccanismi di signalling e di tossicità dei radicali liberi, e del ruolo svolto dagli antiossidanti.

Studio della plasticità delle cellule staminali emopoietiche adulte coltivate con cellule embrionali murine od utilizzate in xenotrapianti fetali (in feti ovini). Sviluppo di peptidi in grado di bloccare la diffusione nei tessuti polmonari, in un modello murino del paramixovirus pneumotropico Sendai, utile per l'analisi di protocolli terapeutici contro le polmoniti virali.

Tempi di esecuzione del programma. - 3-5 anni.

Costo del programma. - Non valutabile per assenza di contabilità analitica (centri di costo).

Le fonti di finanziamento sono il bilancio dell'Istituto, i fondi destinati alla ricerca dal Servizio sanitario nazionale e da programmi dell'Unione europea.

Investimenti promossi e/o promuovibili. - A questa domanda si potrà rispondere dopo la riforma da amministrazione dello Stato ad Ente pubblico.

Quantità e qualità del personale. - I gruppi di ricerca afferenti al laboratorio sono costituiti da 8 dirigenti di ricerca, 7 primi ricercatori, 8 ricercatori, 8 collaboratori tecnici, 7 operatori tecnici, 4 laureati a contratto, 3 tecnici a contratto, 2 dipendenti da altre amministrazioni, 2 tirocinanti e 6 laureandi. Per i prossimi 5 anni non vi sarà turnover. Le assunzioni previste nel prossimo triennio sono 1 primo ricercatore, 4 ricercatori, 6 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - In considerazione della qualità e della quantità delle pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi anni dai gruppi di ricerca del laboratorio, è dato prevedere che, laddove opportunamente integrati con le figure professionali di cui si prevede l'assunzione, i gruppi possano affrontare il programma con la necessaria efficienza ed efficacia.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - J.L. Williams, Walter Reed Hospital, Washington USA; M.O. Leach, Royal Masden Hospital, Sutton, London, UK; Hadassa Degani, Weizman Institute, Rehovot, Israel; G. Stamatoyannopoulos, Department of Genetics, University of Washington, Seattle, USA; P. Rubinstein, Laboratory of Immunophenotyping, New York Blood Center, New York, USA.

Laboratorio di chimica del farmaco

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività di ricerca oggetto del presente programma sarà indirizzata a:

- studi di carattere chimico-analitico mirati alla definizione della qualità e sicurezza d'uso di medicinali e cosmetici con particolare riferimento alla purezza di enantiomerica di principi attivi, alla idoneità di forme farmaceutiche non convenzionali, agli effetti della sterilizzazione mediante irraggiamento gamma ed alla identificazione di sostanze illecite in prodotti cosmetici;
- studi mediante metodiche di chimica teorica e computazionale e tecniche spettroscopiche dell'influenza di parametri molecolari sui meccanismi di interazione farmaco-sito attivo;
- sintesi di nuovi principi attivi potenzialmente efficaci nelle memopatologie degenerative come il morbo di Alzheimer;

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

- isolamento e caratterizzazione di principi attivi ottenuti da piante africane tradizionalmente usate nel trattamento della malaria e dei tumori.

Tempi di esecuzione del programma. - Si prevede un tempo di esecuzione del programma pari a 3 anni.

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso; risultati attesi dalle ricerche previste. - I risultati ottenuti nell'ambito dell'attività di ricerca afferente al programma in oggetto possono essere così riassunti:

- separazione mediante tecniche di cromatografia liquida ed alta pressione degli enantiomeri dell'isomoltano, composto ad attività b-bloccante, e dell'enciprazina, un ansiolitico non benzodiazepinico;
- studio degli effetti dell'irraggiamento gamma applicato a preparazioni iniettabili a base di una associazione di amoxicillina e acido clavulanico;
- sviluppo di metodi analitici ad elevata sensibilità per la determinazione del mercurio nei farmaci e del glutatione in preparazioni iniettabili;
- determinazione mediante elettroforesi capillare e cromatografia liquida per lo studio della stabilità di soluzioni parenterali di ceftadizina;
- elaborazione di metodiche analitiche per valutare la presenza di sostanze conservanti quali la fenoltaleina in prodotti cosmetici;
- caratterizzazione mediante metodi della chimica computazionale delle proprietà conformazionali di derivati 1-4 diidropiridindicarbossilici che, per la loro azione inibitrice del canale del calcio, vengono usati nella terapia di affezioni cardiovascolari;
- preparazione e caratterizzazione chimico-fisica mediante tecniche spettroscopiche e termocalorimetriche delle tre forme polimorfe del propranololo cloridrato;
- isolamento di due nuovi alcaloidi dalla *Strychnos myrtoides* pianta del Madagascar che ripristina l'attività antimalarica della cloroquina su ceppi di Plasmodium cloroquina-resistenti.

Risultati attesi. - Acquisizione di informazioni che consentano di intraprendere azioni mirate alla realizzazione di obiettivi correlati alla sicurezza d'uso di farmaci e di cosmetici.

Costo del programma. - 2 miliardi. Il finanziamento proviene da fondi intramurali e dal SSN (fondi 1%).

Quantità e qualità del personale. - Personale attualmente coinvolto nel Laboratorio di chimica del farmaco: 19 elementi per la carriera direttiva, 14 collaboratori tecnici, 12 operatori tecnici. Assunzioni previste: 3 ricercatori e 2 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Si ritiene che il personale interessato possa affrontare con efficacia il programma di ricerca in oggetto, tenuto conto dell'esperienza maturata, dei risultati già conseguiti e anche in considerazione delle assunzioni previste.

Laboratorio di ematologia ed oncologia***Progetto: Bioterapie innovative basate sull'impiego di cellule staminali***

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività scientifica del Laboratorio di ematologia ed oncologia si svilupperà in continuità alle tematiche già affrontate in passato, con particolare riferimento agli studi sulla cellula staminale ematopoietica umana.

L'isolamento della cellula staminale ematopoietica, realizzato da questo laboratorio grazie alla identificazione di uno specifico marcatore di membrana, ha aperto delle straordinarie prospettive per applicazioni biotecnologiche e terapeutiche rivoluzionarie, non limitate al settore ematologico. Infatti, i risultati ottenuti con popolazioni staminali di altri tessuti, in particolare di tessuti mesenchimali e del tessuto nervoso centrale, hanno dimostrato che è spesso realizzabile sul piano funzionale una interconversione fra cellule staminali di tessuti diversi.

Questa diffusa plasticità rende le cellule staminali ematopoietiche molto versatili e facili da purificare, un potenziale strumento estremamente importante per il loro utilizzo in vari tipi di trapianti e per l'allestimento di nuove terapie delle malattie degenerative. Inoltre questo laboratorio vanta una particolare esperienza per quanto concerne i meccanismi che regolano la sopravvivenza e la morte cellulare e che sono alterati nelle patologie da accumulo (come le neoplasie) e da accelerata distruzione cellulare (come le malattie degenerative). Sulla base di queste osservazioni scientifiche, la ricerca sarà pertanto finalizzata a:

- caratterizzazione, modulazione funzionale ed espansione delle cellule staminali *in vitro*.
- sviluppo di metodologie al fine di produrre cellule del sangue ad uso trasfusionale.
- messa a punto di metodi e potenziamento di protocolli da utilizzare nella terapia genica mediante cellule staminali purificate in malattie ematologiche ed immunologiche ereditarie ed acquisite.
- studio di nuove metodologie per il trapianto di cellule staminali nelle malattie oncologiche, degenerative e nell'AIDS.
- studio di cellule staminali di altri tessuti, interconversione funzionale di cellule staminali ematopoietiche e di tessuti diversi a fini terapeutici, in particolare per la produzione di tessuti *in vitro* ed *in vivo*.
- studio dei meccanismi apoptotici nelle malattie tumorali o da eccessiva distruzione cellulare.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma di ricerca si pone numerosi obiettivi e richiederà perciò uno sviluppo poliennale. Tuttavia, poiché la sua realizzazione avverrà per fasi successive, si può prevedere di raggiungere risultati significativi già nel triennio 2001-2003.

Risultati già ottenuti dai programmi in corso; risultati attesi dalle ricerche previste. - Il programma di ricerca proposto è un avanzamento degli studi fino ad ora condotti nel laboratorio che hanno portato recentemente all'isolamento della cellula staminale.

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Negli ultimi anni molti ed importanti studi hanno riguardato la cellula staminale ematopoietica, dotata di capacità autoreplicativa pressoché illimitata e di potenziale differenziativo eritroide-mieloide e linfoide. Dalle cellule staminali prendono origine infatti i progenitori indifferenziati che vengono commissionati verso una o più linee ematopoietiche, perdendo la loro capacità auto replicativa. I progenitori a loro volta generano i precursori differenziati ed infine le cellule terminali del sangue circolante.

La difficoltà di isolare la cellula staminale pluripotente era dovuta alla sua rarità e alla mancanza di un marcatore specifico che la distinguesse dai progenitori, che esprimono il marcatore di membrana CD34. Il marcatore della cellula staminale è stato identificato nel recettore KDR. Le cellule KDR+ CD34+ isolate da midollo osseo, sangue periferico o sangue di cordone ombelicale, costituiscono una popolazione altamente purificata, che risponde ai saggi della attività staminale ripopolante effettuati sia *in vitro* che *in vivo*. In parallelo sono stati identificati dei meccanismi chiave che regolano l'espansione, la sopravvivenza e la differenziazione delle cellule eritroidi e megacariocitarie attraverso l'utilizzo delle caspasi, le proteasi che attivano i processi di morte cellulare.

I risultati attesi sono costituiti dall'allestimento delle metodologie indicate negli obiettivi del programma che costituiranno la base per l'impiego clinico delle cellule staminali attraverso protocolli innovativi di terapia genica e trapianti in numerose patologie.

Costo del programma. - Costo diretto del programma per il triennio: 6 miliardi; spese indirette attribuibili: 600 milioni; spese indirette non attribuibili: 400 milioni.

Il finanziamento proviene dai fondi intramurali, dal Servizio sanitario nazionale (fondi 1%) e dalla Associazione italiana per la ricerca sul cancro.

Quantità e qualità del personale. - Il personale coinvolto nel programma è costituito da 17 ricercatori, 11 unità di personale tecnico. Partecipano, inoltre, al programma ricercatori e tecnici con incarico di ricerca a tempo determinato. Con il piano assunzioni già definito, il personale sarà incrementato di 5 ricercatori e 6 tecnici, con i quali si potrà raggiungere la massa critica necessaria allo svolgimento del programma.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - In considerazione della qualità dei risultati già conseguiti, si ritiene che il programma possa raggiungere i risultati attesi nei tempi previsti.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Collaborazioni internazionali con Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA e University of Nevada, Reno, USA.

Laboratorio di epidemiologia e biostatistica

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - L'attività di ricerca del laboratorio si sviluppa secondo linee riconducibili alle seguenti tematiche

principali: epidemiologia della salute riproduttiva, degli incidenti stradali e domestici, della salute mentale, dell'epatite virale acuta, della cataratta senile, delle emopatie maligne, epidemiologia genetica, stato di salute della popolazione, epidemiologia dell'anziano, delle malattie ischemiche del cuore, della demenza e non autosufficienza, dell'infertilità maschile, dei determinanti di salute (fumo, alcool, attività fisica, ecc.), dei fattori di rischio e dei comportamenti a rischio, epidemiologia dell'AIDS, dei tumori, della storia naturale dell'infezione da HIV, delle malattie prevenibili da vaccinazione, delle infezioni invasive, delle malattie infettive e della tubercolosi, dell'antibiotico-resistenza, delle infezioni associate alle somministrazioni di sangue, dell'emofilia, della farmacoepidemiologia.

Nuove azioni, riconducibili alle tipologie delle azioni strategiche del PNR, saranno promosse e vengono di seguito elencate:

Azioni di tipo 1: azioni di natura strutturale

Registro nazionale gemelli. Una grande opportunità per lo studio del ruolo dell'informazione genetica nello sviluppo di salute o malattia: da un archivio esistente delle circa 750 mila coppie di gemelli italiani è possibile definire sottoinsiemi orientati a specifici obiettivi scientifici, raggiungerne i componenti ed approfondire le ipotesi dello studio con specifiche indagini epidemiologiche e biologico-cliniche. Il Registro nazionale gemelli disponibile su rete Internet diventa una importante risorsa per i ricercatori impegnati in molti settori della salute umana.

Banca biologica di epidemiologia genetica. L'evoluzione rapida della diagnostica umana ha una velocità superiore a quella consentita nella gran parte di studi epidemiologici di lungo respiro. La costruzione di una banca nazionale di lunga ed efficace durata di materiali biologici derivati da studi e sorveglianze renderebbe possibile l'applicazione di nuove metodologie diagnostiche a coorti e gruppi di popolazioni di cui si conoscano le adeguate informazioni epidemiologiche. L'accesso alla banca biologica, secondo specifiche regole, diverrebbe una importante risorsa per l'intera comunità scientifica sulla salute umana.

Coorti di popolazione di lungo termine. Ci si propone di promuovere tre iniziative: osservatorio nazionale sugli anziani, registri cardiovascolari, registri tumori. Si tratta di grandi coorti di popolazione, la prima su soggetti sani non selezionati, la seconda e la terza su pazienti con specifiche diagnosi: il follow-up di queste popolazioni ha permesso e permetterà sempre di più lo sviluppo di grandi conoscenze scientifiche di evidente ricaduta sulla salute sia in termini preventivi che diagnostico-terapeutici.

Costruire network permanenti. Network sui trial vaccinali, rete di centri per la valutazione di terapie non-convenzionali, network sulla storia naturale e sul trend delle malattie rare. Sono reti multicentriche nazionali, già approntate, che includono tutti i punti significativi di eccellenza nei rispettivi settori ed aderiscono a protocolli di ricerca specifici: una realtà attuale ed uno straordinario strumento di sviluppo di attività di ricerca applicata multicentrica.

Azioni di tipo 2: azioni con effetti nel breve e medio periodo

Demenze e Alzheimer. Studi su fattori di rischio favorenti lo sviluppo delle demenze. Studi sulla prevalenza e sulla storia naturale dell'Alzheimer. Studi di farmacoepidemiologia sul trattamento dell'Alzheimer.

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Resistenza ai farmaci antinfettivi ed impatto clinico sull'uomo. Uno studio multicentrico in una rete che coinvolge laboratori di diagnostica microbiologici e centri clinici con l'originale obiettivo di unire alle conoscenze microbiologiche di antibioticoresistenza la valutazione di impatto sull'uomo di questo fenomeno.

Infezioni dell'albero respiratorio. Studi sull'eziologia batterica virale e parassitaria e studi di valutazione della prevenzione vaccinale e della terapia antimicrobica.

AIDS. Studi clinici osservazionali sulle terapie antiretrovirali. Studi clinici su vaccini anti-HIV, sia nel modello animale che su popolazione umana (fasi I e II).

Infezioni e tumori. Studi di popolazione su HHV-8 e sarcoma di Kaposi. Studi di popolazione su HPV e carcinoma della cervice uterina.

Azioni di tipo 3: azioni di natura trasversale mirate prevalentemente alla valutazione e monitoraggio

Registro nazionale della ricerca sanitaria. Studi di valutazione dell'efficacia di campo dei modelli di controllo delle infezioni acquisite in ospedale.

Monitoraggio della salute umana. Modelli predittivi dei trend di salute umana. Burden of disease assessment models. La salute delle donne. Studi di modelli di strategie intersettoriali per la programmazione di interventi di promozione della salute.

Incidenti e violenza. Efficacia dei modelli di prevenzione

Qualità dei servizi sanitari. - Studi sulla varianza dell'offerta di servizi. Studi di verifica di linee guida basate sull'evidenza.

Salute mentale. Studi di intervento sulla promozione della salute mentale inclusivi di modelli di problem solving, abilità di comunicazione, definizioni di obiettivi.

Tempi di esecuzione del programma. - Il programma si riferisce al triennio 2001-2003. E' previsto che ciascuna delle azioni di tipo 2 e 3 siano precedute da una fase di studio che ne valuti l'efficacia e l'efficienza e, se necessario, da studi pilota.

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso. - Le ricerche in atto hanno prodotto rilevanti risultati scientifici come attestato da 87 pubblicazioni internazionali, 53 pubblicazioni nazionali, 38 monografie prodotte nel 1999. I risultati sono riportati nelle relazioni annuali.

Una caratteristica dei nuovi progetti di ricerca del laboratorio è stata la convergenza di risorse da fonti diverse sullo stesso progetto: il Progetto anziani con la coorte ILSA, finanziato quale progetto 1% ISS 1998 è stato affiancato da un analogo finanziamento regionale (Toscana) sullo stesso 1%, ma anche da un progetto strategico CNR. Analogamente il progetto Cuore gode di un finanziamento 1% finalizzato, la rete di sorveglianza degli osservatori epidemiologici cardiovascolari è stata sostenuta da un finanziamento 1% regionale; anche per questo settore è in partenza un progetto CNR strategico con obiettivi coordinati.

L'epidemiologia genetica finalmente decolla nel laboratorio: il registro nazionale gemelli è stato approntato e offre uno straordinario strumento per lo studio del ruolo del potenziale genetico nello sviluppo di patologie.

L'epidemiologia molecolare è una realtà operativa nel laboratorio; dalle epatiti virali alla pertosse, dagli studi sull'AIDS alla salmonella. Markers molecolari sono ormai ampiamente usati per molti dei nostri studi epidemiologici.

Nessuno dei sistemi di sorveglianza, ma anche dei progetti di ricerca si esaurisce intra-moenia per il laboratorio.

Tutti i progetti di ricerca si articolano in reti multicentriche che coinvolgono tutte le regioni italiane e, direttamente, un sostanzioso numero di Aziende sanitarie: il laboratorio ha una presenza sul territorio e nel Servizio sanitario nazionale molto marcata. La realtà universitaria è un partner privilegiato dell'attività di ricerca del laboratorio, non vi è alcun progetto che non veda come essenziale interfaccia una o più unità operative universitarie.

Costo del programma. - Nel 1999 il laboratorio ha avuto i seguenti finanziamenti atti a ricoprire tutte le spese ed i costi.

Finanziamenti da organismi pubblici	£ 1 791 834 249
Finanziamenti da organismi internazionali	£ 1 079 912 315
Finanziamenti da organismi privati	-
Finanziamenti ordinari	£ 6 066 362 317
Totale	£ 8 938 108 881

Lo sviluppo delle iniziative proposte per il PNR comporterebbe l'esigenza di assicurare un budget annuo aggiuntivo alle risorse istituzionali prevedibili di almeno 5 miliardi/anno.

Investimenti promossi e/o promovibili. - L'inserimento di quasi tutte le ricerche del laboratorio in collaborazioni nazionali, europee e dell'Unione europea, della WHO e di altri organismi internazionali rende possibile la attivazione di ulteriori finanziamenti extra-moenia.

Quantità e qualità del personale. - Nel laboratorio operano 187 persone, 73 di ruolo (7 dirigenti di ricerca, 16 primi ricercatori, 6 ricercatori, 23 collaboratori tecnici, 17 operatori tecnici, 4 collaboratori amministrativi) e 114 non di ruolo (98 contrattisti, 2 borsisti, 8 ospiti, 6 unità di personale esterno).

Si prevede che nel triennio possano essere assunte altre 18 unità di personale per la maggior parte ricercatori e collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - "Informazione per l'azione" è da sempre il principio che ispira le ricerche epidemiologiche.

Nel laboratorio ogni proposta di ricerca viene esaminata in termini di potenzialità di ricaduta scientifica, di prevenzione dalle patologie, di promozione della salute tenendo conto degli indicatori di frequenza delle patologie con speciale riguardo alla popolazione italiana.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - La collaborazione internazionale è intensa: nel 1999 sei filoni di ricerca sono stati sviluppati in collaborazione con i National Institutes of Health, Bethesda, USA (AIDS, Pertosse, Tumori, Epatiti, Cuore, Genetica) e sono numerosi i progetti di ricerca europei ed in particolare nell'ambito dei programmi Health Promotion, Health

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Monitoring e V programma quadro dell'Unione europea. L'impegno in Africa procede con il progetto in Uganda che si avvicina sempre più alla fase di sperimentazione di preparati vaccinali anti AIDS in collaborazione con i colleghi del Laboratorio di virologia. Il WHO Collaborating Centre on Communicable Diseases Surveillance ha visto aumentare i propri impegni soprattutto nell'area dell'Est europeo e nei Balcani in stretta collaborazione con l'Ufficio europeo della WHO.

Laboratorio di farmacologia

Progetto: Validazione dei modelli sperimentali per la definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci

Tipologia, contenuti scientifici ed obiettivi del programma. - Il programma di ricerca riguarda cinque principali tematiche dell'area farmaci che hanno rilevanza sulla ricerca sanitaria.

Neurofarmacologia. L'obiettivo principale è la definizione di possibili target terapeutici specifici per la cura delle malattie neurodegenerative. Il programma riguarda lo studio delle interazioni fra vari neurotrasmettitori in determinate aree cerebrali in modelli sperimentali utilizzati per gli studi sulla patogenesi e sulla terapia di malattie neurologiche invalidanti, quali morbo di Parkinson, corea di Huntington, ischemia cerebrale e malattia di Alzheimer. In futuro è previsto lo studio di vari sottotipi di recettori di alcuni neurotrasmettitori, per definirne il possibile coinvolgimento nei fenomeni di neurodegenerazione e neuroprotezione.

Farmacologia cardiovascolare. L'obiettivo è l'approfondimento delle conoscenze sulle interazioni favorevoli o sfavorevoli fra i trattamenti con farmaci cardiovascolari (β -bloccanti, Ca-antagonisti), e sul rilascio/attività dei fattori locali, anche in relazione al sesso e all'età. Gli studi futuri sulla reattività vascolare da parte di alcuni fattori di origine endoteliale, consentiranno di valutarne il possibile ruolo sull'eziopatogenesi dell'ipertensione (sistemica e polmonare), dell'insufficienza cardiaca e dell'aterosclerosi.

Farmacologia dell'età evolutiva. Gli obiettivi sono: 1) la definizione delle correlazioni tra maturazione recettoriale perinatale e patologie neurologiche funzionali residue, e 2) l'identificazione di parametri critici da studiare nel corso della sperimentazione preclinica e clinica volta alla definizione di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati in età pediatrica. Sulla base dei risultati fino ad ora ottenuti, verranno messi a punto modelli sperimentali animali per lo studio della maturazione di alcuni parametri critici anche dopo somministrazione di farmaci con particolare attenzione per quelli innovativi. Continuerà il programma di collaborazione con gruppi italiani di ricerca clinica per una verifica, laddove possibile, della capacità predittiva dei modelli preclinici selezionati.

Tossicocinetica. L'obiettivo è identificare i meccanismi alla base delle differenze individuali di natura farmacocinetica nella tipologia di reazioni avverse causate dai farmaci. La caratterizzazione delle isoforme del citocromo P450 e le loro modificazioni dopo somministrazione di farmaci "induttori" in ceppi selezionati di ratti, di ambo i sessi, con differente capacità di metabolizzazione dei farmaci (metabolizzatori lenti e veloci), in microsomi ed epatociti (primari) di ratto ed

uomo ed in cellule ingegnerizzate che esprimono singole isoforme, potranno chiarire le differenze di biodisponibilità orale causate dal diverso contributo, sesso-dipendente, dell'attività di enzimi metabolici intestinali ed epatici.

Basi molecolari dell'efficacia dei farmaci. L'obiettivo del programma è identificare le principali correlate strutturali che determinano l'affinità e l'efficacia dei farmaci $\beta(2)$ -adrenergici. A seguito dell'identificazione di una serie di residui della sequenza che interagiscono con la molecola dell'agonista e fungono da "interruttori" nel cambiamento di conformazione che è alla base del processo di attivazione del recettore, si continuerà a modificare la struttura del recettore per caratterizzarne i domini che sono alla base del meccanismo di trasduzione del segnale. Il risultato atteso è la possibilità di separare le caratteristiche strutturali dei farmaci che inducono agonismo ed attivazione da quelle che determinano desensibilizzazione e internalizzazione del recettore. Tali informazioni sono fondamentali per guidare la sintesi di nuovi farmaci dotati di efficacia terapeutica in patologie umane del sistema adrenergico (asma, insufficienza cardiaca, ecc.).

Tempi di esecuzione del programma. - 3-5 anni.

Costi diretti ed indiretti del programma. - La spesa complessiva prevista per l'intero periodo è dell'ordine di 10 miliardi. I fondi di finanziamento provengono dal bilancio dell'Istituto, dai fondi di ricerca del Servizio sanitario nazionale, dal MURST, e da programmi dell'Unione europea.

Investimenti promossi e/o promuovibili. - Definibili solo dopo la riforma dell'Istituto.

Quantità e qualità del personale. - Disponibili: 5 dirigenti di ricerca, 6 primi ricercatori e 7 ricercatori; 9 collaboratori tecnici, 8 aiutanti tecnici e 1 collaboratore amministrativo; 16 ospiti. Necessità di assunzione per il prossimo triennio: 2 dirigenti di ricerca, 4 primi ricercatori, 6 ricercatori e 7 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - Da molti anni è in atto un progressivo, e significativo, aumento della qualità dei risultati delle ricerche del laboratorio. Il mantenimento di questa tendenza nel futuro potrebbe essere legato alla soddisfazione delle richieste economiche e di personale.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - K. Fuxe, Istituto Karolinska, Svezia; S. Ferré, Istituto Karolinska, Svezia; S. Cotecchia, Università di Losanna, Svizzera; G. Milligan, Università di Glasgow, UK; M. Lohse, Università di Wuerzburg, Germania; S. Spampinato, Università di Bologna; B. Franconi, Università di Sassari; W. Sannita, Università di Genova.

Laboratorio di fisica

Progetto: Progettazione e realizzazione prototipale di un acceleratore di protoni a 200 MeV per terapia oncologica e di un sistema di scintimammografia tomografica per diagnosi precoci

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Negli ultimi anni si è assistito, a livello internazionale, ad un sempre maggiore interesse verso applicazioni medicali delle tecnologie avanzate sviluppate nella ricerca in fisica nucleare e subnucleare. Questo programma di ricerca intende utilizzare in radioterapia e radiodiagnostica le competenze acquisite, negli anni, dal Laboratorio di fisica; in particolare, vengono proposte la progettazione e realizzazione di un acceleratore di protoni da 200 MeV per la terapia dei tumori (protonterapia) e di un tomografo, dedicato alla mammella, basato su tecniche scintigrafiche. Parallelamente, il programma prevede la messa a punto di tecniche di indagine e metodiche di intervento per il miglioramento continuo di qualità in radiodiagnostica e radioterapia, in modo da recepire e completare le indicazioni europee al riguardo, e l'informatizzazione di tutte le procedure connesse all'utilizzazione dei due apparati. Nei riguardi delle scelte strategiche del Programma nazionale di ricerca, il quadro operativo di riferimento è quello mirato al riposizionamento strategico del Sistema scientifico e tecnologico. L'idea alla base della proposta è quella dell'ottenimento del massimo grado di affidabilità, con la conseguente possibilità di un futuro trasferimento all'industria nazionale di tutte le informazioni atte alla realizzazione e, successivamente, alla commercializzazione dei due apparati prototipali.

Una stima realistica porta a fissare in 5 anni il tempo previsto per l'esecuzione del programma proposto.

Tale programma, data la sua complessità, ha richiesto lo sviluppo di attività di ricerca fondamentale nei campi della fisica nucleare, della radiobiologia oncologica e della dosimetria e microdosimetria, nonché il confronto preventivo delle diverse tecniche di accelerazione e rivelazione, la realizzazione di un prototipo di acceleratore di protoni fino a 7 MeV, con la possibilità di produrre isotopi radioattivi utili per la PET, e la valutazione approfondita dell'efficacia clinica e dei piani di trattamento.

Tra i risultati attesi dalle ricerche previste, oltre la realizzazione prototipale dell'acceleratore e del tomografo, si possono evidenziare l'ottenimento di dati sperimentali sugli effetti di fasci di protoni sui sistemi cellulari, lo sviluppo di metodi e modelli per valutare l'efficacia biologica dei fasci di protoni utilizzati in terapia, lo sviluppo di test predittivi della risposta cellulare alla protonterapia, lo sviluppo di sistemi dosimetrici innovativi, al fine di ottenere l'accuratezza richiesta sia per fasci convenzionali che per fasci di protoni, lo sviluppo di interconfronti dosimetrici quale momento fondamentale dell'assicurazione di qualità, la realizzazione, nell'ambito della scintimammografia tomografica, di un anello costituito da n sistemi scintillatore/fototubo sensibile alla posizione di dimensione compatta. Tale sistema consentirebbe di ottenere sensibili vantaggi nella diagnosi di piccoli tumori della mammella, anche rispetto a gamma camere piatte dedicate.

Costo del programma. - Il costo diretto del programma è valutato in 40 miliardi. Sono previsti cofinanziamenti da parte dell'ENEA e dell'Istituto Regina Elena di Roma.

Ad oggi, sulla base dell'1%, sono stati promossi investimenti per un ammontare di 8 miliardi.

Quantità e qualità del personale. - Il personale diretto di ricerca coinvolgerà almeno 30 laureati in discipline tecniche e biologiche e 15 assistenti tecnici, con attività formative ed assunzioni a tempo determinato. La massa critica è sicuramente superata.

Si ritiene che il programma sia ben calibrato ed atto a fornire i risultati attesi nel tempo previsto.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Attuali collaborazioni internazionali consolidate si svolgono con Clatterbridge Centre for Oncology, CCO, UK; Paul Scherrer Institut, PSI, Svizzera; CERN, con la partnership di ENEA e Istituto Regina Elena di Roma.

Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma - Nel Laboratorio di fisiopatologia di organo e di sistema proseguiranno le attività di ricerca su modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* e su materiale umano attinenti a diverse patologie nervose e mentali, allo scopo di chiarire i meccanismi patogenetici alla base di malattie su base infiammatoria, immunitaria e degenerativa e di alterazioni del normale corso dell'ontogenesi, al fine di fornire conoscenze utili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e/o di prevenzione.

Nel campo della fisiopatologia nervosa intendiamo continuare studi: 1) sulle alterazioni funzionali cui vanno incontro le cellule gliali in seguito ad interazione con noxae di varia natura (quali citochine, radicali liberi, proteine del virus HIV) presenti nel microambiente cerebrale durante processi patologici; 2) sui meccanismi patogenetici implicati nelle malattie infiammatorie del SNC su base autoimmune, quali la sclerosi multipla, o neurodegenerative, quali la malattia di Creutzfeldt-Jakob. Gli studi saranno focalizzati sul ruolo delle cellule dendritiche nell'indurre e sostenere risposte autoimmunitarie e sul ruolo dell'infiammazione e dello stress ossidativo nel sostenere i processi patologici. Questi studi verranno svolti nell'ambito di progetti di Istituto, di progetti di ricerca finalizzata 1%, del Progetto nazionale sull'AIDS e di progetti di ricerca internazionali, se verranno finanziati.

Nel campo della fisiopatologia comportamentale e comparata intendiamo continuare studi su: 1) sindromi di ritardo mentale, sia in campo sperimentale sia in campo clinico (ad esempio, modelli animali e studi epidemiologici per la valutazione degli effetti dell'ipossia/ischemia perinatale su comportamento e apprendimento e reattività emotiva nella pre-adolescenza e adolescenza); 2) vulnerabilità psicobiologica a sostanze di abuso e analisi mediante indicatori comportamentali dei determinanti neurobiologici, anche in soggetti senescenti; 3) utilizzo di modelli sperimentali e biostatistici, per una più appropriata valutazione degli effetti neurocomportamentali di esposizioni ad agenti attivi sui sistemi nervosi e neuroendocrini (quali, ad esempio, trattamenti farmacologici, inquinanti ambientali gassosi, endocrine disrupters, ecc.) o manipolazioni del contesto socio-ambientale (come modificazione della composizione sociale precoce, arricchimento).