

*Prospettive future***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ****Laboratorio di ultrastrutture**

Sulla base dei risultati ottenuti nel triennio precedente, documentati dalle numerose e qualificate pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali, il laboratorio propone di proseguire, nel triennio 2001-2003, la propria attività di ricerca di "Patologia ultrastrutturale" sulle stesse tematiche di particolare rilevanza sanitaria, precedentemente affrontate e previste dall'attuale Piano sanitario nazionale.

In particolare, il laboratorio eseguirà:

- studio delle caratteristiche strutturali e funzionali della cellula tumorale, del meccanismo d'azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali e dei meccanismi alla base della resistenza polifarmacologica nei tumori;
- ricerche applicate allo studio di microrganismi patogeni e dei processi infettivi da essi sostenuti;
- analisi delle caratteristiche chimico-fisiche e strutturali di inquinanti ambientali particolari al fine di definire sia le modalità di esposizione a questi negli ambienti di vita, sia i loro meccanismi di interazione con le strutture biologiche per la valutazione del rischio sanitario correlato;
- studio della biocompatibilità di materiali e di dispositivi impiantabili per uso medico;
- studio della risposta cellulare all'esposizione a xenobiotici e delle modificazioni subcellulari indotte da agenti tossici o conseguenti all'invecchiamento cellulare;
- identificazione di marcatori genetici per la diagnosi precoce di malattie ereditarie.

Questo programma di ricerca, essendo molto articolato e prevedendo numerosi obiettivi, richiederà tempi di esecuzione molto lunghi. Tuttavia, in considerazione dei risultati già ottenuti e della programmazione delle varie fasi, si possono prevedere nuovi risultati significativi già nel triennio 2001-2003.

I risultati già ottenuti e quelli attesi dalle diverse ricerche in cui si articola il programma possono essere così riassunti:

- è stato chiarito il ruolo di alcune molecole coinvolte nel fenomeno della polifarmacoresistenza delle cellule tumorali. In particolare è stato rivelato che la resistenza intrinseca può essere dovuta, in alcuni tumori, all'attività della P-glicoproteina intracitoplasmatica. Sulla base di queste osservazioni, si tenterà di individuare modalità di trattamento in grado di potenziare l'effetto antitumorale del chemioterapico mediante la modulazione dell'attività della molecola di trasporto;
- sono stati condotti studi su patogeni ad habitat intestinale che hanno portato all'identificazione sia di sostanze dotate di attività anti-rotavirus che di possibili fattori di virulenza di *Enterococcus*. Le ricerche future saranno mirate all'approfondimento della conoscenza del meccanismo di azione di sostanze antivirali e di fattori di virulenza batterici al fine di offrire nuove prospettive nel campo della ricerca di nuovi farmaci e nello sviluppo di vaccini;
- sono stati individuati i meccanismi d'azione di alcune tossine di natura proteica prodotte da batteri patogeni del tratto gastroenterico. Tali fattori di virulenza sono stati implicati in alcune patologie umane. Ci si propone di

- approfondire ed ampliare questi studi sia di tipo sperimentale che pre-clinico;
- è stato caratterizzato da un punto di vista chimico-fisico il particolato aerodisperso respirabile (PM10) e sono stati studiati i meccanismi biofisici di interazione delle più rilevanti componenti del PM10 con le membrane biologiche. Sono stati avviati studi per valutare l'attività biologica delle componenti stesse mediante test *in vitro*;
 - è stata confermata sia la biocompatibilità ed il ruolo delle membrane di collagene nella rigenerazione ossea in odontoiatria, sia la validità di nuovi perni endodontici. Sono stati selezionati potenziali sostituti sintetici del corpo vitreo e valutati *in vitro* alcuni polimeri biointegrabili. Gli studi futuri tenderanno alla ottimizzazione dei processi e dei dispositivi;
 - sono stati valutati i meccanismi associati all'invecchiamento ed alla morte cellulare con particolare riferimento al loro ruolo in patologia umana. In particolare, sono stati affrontati il ruolo delle strutture subcellulari e dei meccanismi di adesione. Ci si propone di approfondire questi temi in specifiche patologie cronico-degenerative e nei tumori;
 - sono stati identificati, sequenziati e mappati due geni umani, hPer1 e VAMP2, coinvolti rispettivamente nella regolazione dell'orologio circadiano e nella trasmissione neuromuscolare. Inoltre, nell'ambito di entrambi i geni, sono stati identificati alcuni polimorfismi che potranno essere utilizzati come marcatori genetici per particolari condizioni patologiche. Studi futuri prevedono di approfondire il ruolo di questi due geni in patologie rare quali alcuni disturbi del ciclo circadiano e del sonno.

Costo del programma. - Per quanto riguarda il costo del programma, poiché esso impegnerà l'intero Laboratorio di ultrastrutture, sulla base dell'esperienza pregressa e della valutazione delle necessità future, si possono prevedere le seguenti spese per l'intero triennio:

Funzionamento	£ 1 500 000 000
Materiale e strumentazione	£ 3 600 000 000
Missioni, formazione, ecc.	£ 600 000 000
Personale	£ 9 700 000 000
Totale	£ 15 400 000 000

Per quanto riguarda il personale coinvolto nel programma, la maggiore limitazione delle potenzialità scientifiche e delle possibilità di sviluppo del settore della patologia ultrastrutturale è proprio dovuta all'esiguità dell'organico del Laboratorio di ultrastrutture. Purtroppo, i vari blocchi delle assunzioni imposti dalle ultime leggi finanziarie e la situazione contingente dell'Istituto non lasciano sperare in un conveniente piano di assunzioni, impedendo così un opportuno turnover ed il raggiungimento della necessaria massa critica.

Attualmente sono impegnati nel programma 20 dipendenti della carriera direttiva (dirigenti di ricerca, primi ricercatori e ricercatori), 14 collaboratori tecnici e 2 collaboratori amministrativi.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - Le varie ricerche in cui si articola questo programma vengono svolte in collaborazione con numerose

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

istituzioni di ricerca nazionali (università, IRCCS, CNR, ecc.) ed internazionali. Tra queste ultime possiamo citare: INSERM, Nizza, Francia; Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia; University of Baltimore, USA; NIH, Bethesda, USA; University of London, UK; CDC, Atlanta, USA.

Laboratorio di tossicologia comparata ed ecotossicologia

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - a) Il rischio genotossico/cancerogeno legato all'inquinamento atmosferico in area urbana ed extra-urbana sarà studiato a quattro livelli: caratterizzazione della fase organica del particolato aereo e di emissioni autoveicolari; genotossicità e meccanismi di azione di inquinanti atmosferici cancerogeni; monitoraggio biologico di popolazioni esposte a cancerogeni/genotossici; uso di metodologie innovative, compresa la citogenetica molecolare. b) Si prevede lo sviluppo di un progetto in corso sul destino nella biosfera e sull'impatto sulla salute umana della esposizione, sia ambientale che alimentare, a microcontaminanti chimici tossici e persistenti, quali ad esempio diossine e PCB. c) Nell'ambito dell'obiettivo di ricerca sulla variabilità nella suscettibilità individuale ad agenti tossici, si affronterà l'identificazione, con la precisione permessa da materiali biologici e tecniche d'indagine disponibili solo recentemente, dei fattori enzimatici che nell'uomo regolano la variabilità dei processi metabolici primari che avviano i processi di tossicità di idrocarburi clorurati cancerogeni non genotossici e di pesticidi organofosforotionati neurotossici. d) Per ottenere una migliore predizione del rischio associato all'esposizione ambientale a cancerogeni si studieranno: a) i meccanismi di controllo della stabilità del genoma (riparazione del danno al DNA); b) i biomarcatori di suscettibilità genetica e le interazioni gene-ambiente; c) i meccanismi molecolari del controllo del ciclo cellulare, dell'apoptosi e del differenziamento.

Per raggiungere questi obiettivi verranno sviluppate nuove tecnologie che permettono di analizzare l'attività di un ampio numero di geni utilizzando le informazioni derivate dal sequenziamento del genoma umano (es. microarray e proteomix). e) Il reparto si occupa di analisi dei dati relativi a sistemi biologici complessi (relazioni sequenza/struttura di proteine, modelli struttura/attività di molecole organiche, analisi multidimensionale di pannelli di espressione genica (microarrays), dinamica non-lineare, epidemiologia ecologica). Scopo del progetto è quello di mettere a punto una metodologia quantitativa il più possibile coerente ed unitaria per lo studio di dati biologici empirici e di banche di dati. f) Studio di biomarkers di esposizione e di effetto caratteristici dell'azione tossica di agenti chimici e fisici. Tali studi, che hanno lo scopo di chiarire i meccanismi di tossicità a livello cellulare e di organismo, sono svolti su tre differenti livelli: 1) caratterizzazione chimica di sostanze naturali e di sintesi con particolare riferimento a sostanze di impiego alimentare e cosmetico, 2) studio dei meccanismi di tossicità mediante l'impiego di sistemi cellulari rappresentativi di differenti stati fisiologici (accrescimento, differenziamento ed invecchiamento) e 3) modelli sperimentali per lo studio della tossicità riproduttiva e dello sviluppo ed esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina.

Tempi di esecuzione del programma. - Triennale (2001-2003).

Risultati già ottenuti dalle ricerche in corso. - a) L'analisi di alterazioni citogenetiche per mezzo di tecniche molecolari ha evidenziato l'effetto di basse dosi di benzene e idrocarburi aromatici in popolazioni con esposizione occupazionale a composti aromatici. b) L'informazione analitica ottenuta dagli interventi sperimentali su matrici ambientali e biologiche viene utilizzata per lo sviluppo di scenari d'impatto ambientale e rischio tossicologico. c) Sono stati identificati i citocromi P450 (CYP) umani responsabili dell'attivazione del cloroformio (in biopsie epatiche) e di organofosforotionati (OPT) aril-sostituiti (in sistemi di espressione eterologa). Si prevede, per il cloroformio, l'identificazione dei fattori metabolici responsabili della cancerogenicità negli organi di escrezione e, per gli OPT, uno studio epidemiologico su operatori esposti per verificare il peso dei fattori metabolici nei casi di avvelenamento. d) Sono stati ottenuti risultati di notevole rilevanza per la comprensione del ruolo fondamentale svolto dai meccanismi di riparazione del DNA nell'insorgenza dei tumori ed in particolare in sindromi ereditarie associate all'insorgenza di cancro (Xeroderma p., Hereditary non-polyposis colon cancer). e) Sono stati ottenuti risultati rilevanti per le relazioni Struttura-Attività di piccole molecole organiche (es. amine aromatiche) e macromolecole; è stata inoltre condotta un'indagine epidemiologica-ecologica dei tumori in Europa. Infine sono stati condotti studi di tossicità acuta su benzene-derivati. f) Caratterizzazione e banca dati di sostanze naturali e di sintesi. Messa a punto di sistemi cellulari in grado di andare incontro a differenti tipi di differenziamento: eritroide, mieloide, muscolare, enterocitico. Messa a punto e validazione di test per lo screening di sostanze tossiche. Metodologie per il rilevamento del danno ossidativo su membrane e DNA cellulare. Messa a punto di modelli per la valutazione degli effetti sullo sviluppo riproduttivo del topo.

Costo del programma. - Totale 1,3 miliardi di lire all'anno. Fonti di finanziamento: Ministero della sanità, Ministero dell'ambiente, AIRC, UE.

Investimenti promossi e/o promovibili. - Migliore comprensione degli effetti tossici a breve e lungo termine di agenti chimici e dei loro meccanismi di azione, per una migliore valutazione del rischio tossicologico per l'uomo e per una migliore gestione del rischio.

Quantità e qualità del personale. - Di ruolo: 5 dirigenti di ricerca, 15 primi ricercatori, 9 collaboratori tecnici, 10 operatori tecnici, 2 collaboratori amministrativi. Promuovibili: 5 ricercatori, 5 collaboratori tecnici.

Valutazione ex ante dell'efficienza e dell'efficacia del programma. - La qualità e la quantità dei risultati già ottenuti sono una buona garanzia per l'ottenimento degli obiettivi previsti dal programma.

Partnership e collaborazioni internazionali consolidate. - N. Trief, Galveston, USA; A. Spacklin, University Washington, USA; P. Karran, Imperial Cancer

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

Research, UK; J. Laval, CNRS, Villejuif Cedex, Paris, Francia; U. Hubscher, Università di Zurigo, Svizzera; J. Jiricny, Svizzera; S.H. Wilson, USA; A.M. Richard, US.EPA, Triangle Park.

Laboratorio di Virologia

Tipologia, contenuti scientifici e obiettivi del programma. - Azioni di natura strutturale con ritorni nel medio-lungo periodo:

A) Rafforzamento ricerca di base

A1) Programma: Sviluppo di nuove terapie antitumorali

Il Programma è finalizzato allo sviluppo di terapie innovative del cancro basate sull'impiego degli interferoni come potenti adiuvanti per la generazione di una risposta immune protettiva contro i tumori. Il Progetto comprende diversi livelli: 1) ricerche di base, tese ad identificare nuovi marcatori molecolari e meccanismi di azione nel controllo della crescita tumorale; 2) ricerche a livello preclinico su strategie di trasferimento genico e sull'uso di modelli animali per lo sviluppo di nuove terapie combinate con interferoni; 3) una sperimentazione clinica innovativa basata su IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Importanti risultati sono stati ottenuti a supporto del concetto che l'IFN di tipo I agisce come un potente adiuvante nella generazione di cellule dendritiche umane a partire da monociti del sangue periferico dimostrando la generazione di una forte risposta primaria anticorpale umana *in vivo* nei modelli "Hu-PBL-SCID mouse" solo usando cellule dendritiche generate in presenza di IFN.

Costo del programma. 2,5 miliardi di lire da fondi ricerca ISS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 5 ricercatori senior, 14 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

A2) Programma: Patogenesi dell'AIDS

Il Programma è finalizzato allo studio di vari aspetti della patogenesi dell'AIDS, del ruolo di proteine regolatorie di HIV-1 e di citochine immunoregatorie e chemochine. In particolare verranno studiati: 1) il ruolo della proteina vpr, allo scopo di verificare l'ipotesi che l'inibizione dell'apoptosi mediata da vpr possa rappresentare un meccanismo di sopravvivenza intracellulare dell'HIV; 2) le funzioni molecolari della proteina nef e del suo effetto sulla replicazione di HIV-1 attraverso la caratterizzazione di mutanti di nef; 3) i meccanismi di regolazione pre e post-trascrizionali mediati da tat e rev; 4) la valutazione della risposta immune alla proteina Tat nei soggetti HIV positivi; 5) il ruolo del differenziamento macrofagico nell'espressione di co-recettori per HIV-1.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Sono importanti i risultati ottenuti: 1) sullo studio dell'attività anti apoptotica di vpr; l'espressione costitutiva di vpr modifica l'espressione di alcuni

fattori coinvolti nel controllo dell'apoptosi quali molecole di adesione e componenti citoscheletrici; 2) sull'isolamento e la caratterizzazione di una proteina nef mutante la cui espressione è in grado di inibire la replicazione di HIV-1 ipotizzando un suo impiego per applicazioni di terapia genica anti-HIV; 3) sul ruolo del tat extracellulare nell'aumentare l'infettività di HIV-1; 4) sulla dimostrazione della correlazione fra presenza di anticorpi anti-tat nel soggetto sieropositivo con la condizione di Long-term Non Progressor e durante gli stadi iniziali dell'infezione, nonché la dimostrazione che la proteina tat risulta non conservata negli epitopi immunogenici e funzionali, dati importanti per il suo impiego come vaccino.

Costo del programma. 1,8 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 6 ricercatori senior, 10 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

A3) Programma: Patogenesi del Sarcoma di Kaposi associato ad AIDS

Il Programma si propone di studiare la patogenesi del Sarcoma di Kaposi (KS) (la neoplasia più frequente nei pazienti con AIDS) al fine di identificare target terapeutici mirati. In particolare verranno studiati: 1) i meccanismi molecolari alla base delle proprietà angiogeniche della proteina Tat di HIV-1; 2) il ruolo dell'herpes virus-8 (HHV8) nella patogenesi del KS; 3) i meccanismi di induzione dell'oncogene Bcl2, della sua espressione e del suo ruolo patogenetico nel KS; 4) il ruolo di chemochine, fattori angiogenici e proteasi nell'induzione dell'angiogenesi, invasione, migrazione e permeabilità vascolare. Lo sviluppo di queste ricerche è volto all'approntamento di nuovi farmaci per il controllo del KS e della sua progressione.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. I risultati ottenuti hanno evidenziato che nelle fasi iniziali il KS non è un vero tumore, ma un processo reattivo in cui citochine infiammatorie inducono la produzione di fattori angiogenici che mediano la formazione delle lesioni e riattivano HHV8 nelle cellule del sangue. Tuttavia il KS può divenire un vero sarcoma a causa dell'azione della proteina Tat di HIV, dell'attivazione di oncogeni (Bcl2) e della continua espressione di geni trasformanti di HHV8.

Costo del programma. 800 milioni di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 4 ricercatori senior, 4 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

B) Progetti strategici per acquisire nel medio-lungo periodo i vantaggi rinvenienti dalle nuove opportunità tecnologiche nelle seguenti aree prioritarie per la tutela della salute: vaccini, oncologia, malattie infettive emergenti e di particolare rilevanza.

B1) Programma: Strategie vaccinali contro l'AIDS

Scopo del progetto è di sviluppare strategie di vaccinazione (preventiva e terapeutica) contro l'AIDS nel modello di *Macaca fascicularis* infettato sperimentalmente con SIV o con chimere SIV/HIV. In particolare il progetto è focalizzato sull'allestimento di un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1

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

che, a causa del suo ruolo fondamentale nella replicazione virale e nella diffusione cellula-cellula dell'infezione, costituisce un ottimo target vaccinale. Il razionale di tale approccio vaccinale è lo sviluppo di una prevenzione vaccinale basata non più sulla prevenzione dell'infezione, ma sul controllo della replicazione virale e sul blocco dell'insorgenza di malattia. I dati di tollerabilità, immunogenicità ed efficacia ottenuti nelle scimmie con una preparazione vaccinale contenente la proteina Tat sono per l'avvio di studi clinici di fase I nell'uomo.

Tempi di esecuzione del programma. 3 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. In esperimenti preclinici su scimmie *Macaca fascicularis*, un vaccino basato sulla proteina Tat o sul DNA che codifica per Tat è stato in grado di controllare l'infezione con un virus chimerico SIV/HIV altamente patogeno. Le scimmie hanno generato una forte risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata verso la proteina. Lo studio dei correlati di protezione ha indicato che la risposta cellulare indotta da Tat (CAF, Th-1 e CTL) è presente in tutte le scimmie protette. Risultati importanti sono stati anche ottenuti utilizzando come vaccino, nello stesso modello animale, un virus attenuato deleto nel gene nef che conferisce una protezione a successive infezioni con virus altamente patogeni.

Costo del programma. 5 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 4 ricercatori senior, 10 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA; Biomedical Primate Research Center, BPRC, Olanda.

B2) Programma: Terapia delle malattie da virus

Il Progetto si propone di affrontare con un approccio multidisciplinare la terapia di infezioni virali croniche (come l'infezione da HIV, le epatiti B e C, le infezioni da virus erpetici, le infezioni da papilloma virus), di patologie emergenti (quali le febbri emorragiche e le malattie da prioni) e di quelle con rilevante impatto sanitario (come l'influenza, altre virosi respiratorie e infezioni da enterovirus). Il Progetto è strutturato in modo che possa essere affrontata ogni "ideale" fase di sviluppo della terapia di una infezione virale, dall'individuazione dei bersagli molecolari, al disegno di nuovi composti, ai primi studi *in vitro*, fino all'analisi della risposta antivirale *in vivo*, al monitoraggio dell'emergenza dei ceppi virali resistenti e al ruolo che potrebbe svolgere un sistema immunitario opportunamente indirizzato.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Importanti risultati sono stati ottenuti in particolare nel campo della terapia dell'infezione da HIV; in particolare sono in corso studi clinici tesi a valutare la capacità di diverse strategie terapeutiche a lungo termine nel mantenere una elevata soppressione virale valutando l'insorgenza delle resistenze genotipiche e la modificazione dei parametri immunologici e virologici. Di rilevanza è anche lo studio clinico per la valutazione di diversi regimi terapeutici per la prevenzione della trasmissione materno fetale dell'HIV svolto in Africa.

Costo del programma. 5 miliardi di lire da fondi ISS-Progetto AIDS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 1 dirigente di ricerca, 5 ricercatori senior, 16 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.

B3) Programma: Monitoraggio clinico virologico di infezioni virali di particolare rilevanza sanitaria

Il Programma è finalizzato allo sviluppo di metodi rapidi per la diagnosi di alcune infezioni virali emergenti e di particolare rilevanza. In particolare: 1) verranno messe a punto nuove tecniche diagnostiche per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) che siano in grado di identificare la presenza di infettività nel liquor o nel sangue prima della comparsa clinica della malattia: verrà monitorata la malattia su tutto il territorio nazionale anche al fine di individuare l'eventuale comparsa della MCJ per cui è sospettato un legame con la BSE; 2) verrà effettuato lo studio molecolare delle varianti virali di virus epatitici (B e C) in relazione ai casi di epatiti acute e croniche di dubbia interpretazione e classificazione eziologica e delle quasispecie virali selezionate nel corso delle infezioni persistenti e nel corso di trattamenti antivirali: tali dati costituiscono l'indispensabile base conoscitiva per la valutazione dell'affidabilità degli strumenti diagnostici; 3) verranno effettuati studi sulla circolazione dei virus influenzali sia nell'uomo, allo scopo di identificare le varianti antigeniche emergenti in periodo epidemico, sia nelle specie animali particolarmente coinvolte nella genesi delle pandemie influenzali; 4) verrà effettuata la ricerca dei poliovirus nei soggetti sani e nei soggetti con immunodeficienza per studiare l'evoluzione molecolare ed antigenica dei ceppi virali eliminati e il potenziale effetto negativo nei riguardi dell'eradicazione della poliomielite; 5) verranno messi a punto metodi di diagnosi rapida sierologica o molecolare per i virus trasmessi da artropodi e/o da mammiferi coinvolti in infezioni "importate" con particolare enfasi per i virus causa di febbri emorragiche.

Tempi di esecuzione del programma. 2 anni con proiezione pluriennale.

Risultati. Sono importanti: 1) i risultati sulla caratterizzazione dei ceppi di agente infettivo della MCJ ottenuti mediante la purificazione della PrP patologica e l'analisi del glicotipo di questa proteina da materiale cerebrale di casi con MCJ sporadica, iatrogena e familiare; 2) gli studi in sistemi di espressione *in vitro* sulla funzione delle proteine strutturali e non strutturali del virus dell'epatite C che hanno messo in evidenza il loro coinvolgimento nell'ambito di meccanismi di citopatogenicità; 3) gli studi su un modello innovativo di infezione orale per il poliovirus in topi transgenici per il recettore di poliovirus per definire i siti di replicazione del poliovirus nell'intestino; 4) la caratterizzazione molecolare degli stipiti di virus influenzali isolati da casi di malattia; 5) le caratterizzazioni immunologiche delle proteine di un virus trasmesso da artropodi e causa di malattia neurologica.

Costo del programma. 2 miliardi di lire da fondi ricerca ISS e fondi Ministero della sanità - Ricerca finalizzata 1%.

Quantità e qualità del personale. 3 dirigenti di ricerca, 6 ricercatori senior, 15 ricercatori.

Collaborazioni internazionali. National Institutes of Health, Bethesda, USA.