

ATTIVITÀ DI RICERCA

Introduzione

Il DPR 21 settembre 1994, n. 754, prevede agli articoli 6 e 8 che l'attività dell'Istituto venga indirizzata da un piano triennale: un documento di programma che deve identificare attività scientifiche, priorità, risorse umane e finanziarie. Per quanto riguarda l'attività di ricerca dell'Istituto, il piano triennale 1997-1999 ha previsto l'attuazione di progetti di ricerca interni basati sugli obiettivi del Piano sanitario nazionale e organizzati secondo aree tematiche, nonché il proseguimento delle attività di ricerca e di intervento sull'AIDS e di progetti finanziati dall'articolo 12 del Dlvo 502/1992.

Altro elemento significativo per la crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentato dall'interazione positiva tra istituzioni diverse ma complementari, quali l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) e gli Istituti zooprofilattici sperimentali (IZS). Sia auspica che - anche in previsione della riforma dell'ISS - alcune delle ricerche condotte dall'ISS trovino negli IRCCS il naturale ambiente di validazione a livello clinico, e che molte delle ricerche condotte dagli IRCCS trovino nell'ISS l'organo naturale di coordinamento istituzionale a livello nazionale. Tali collaborazioni possono rappresentare uno degli elementi trainanti della ricerca sanitaria, se saranno potenziati i meccanismi in grado di aumentare il rapporto costo-efficacia della ricerca, privilegiando quelle i cui risultati possono essere trasferiti rapidamente a livello del SSN, favorendo l'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi e attuando un efficiente coordinamento a livello nazionale e internazionale.

Esempi da cui risultano l'importanza delle azioni coordinate e multicentriche - nelle quali è già attivata un'integrazione tra ricerca degli IRCCS e dell'ISS - riguardano il settore della cosiddetta "ricerca su argomenti ad alto rischio", che difficilmente può essere affrontata, in termini di costo-efficacia, da una singola istituzione, poiché necessita di uno sforzo finanziario spesso superiore ai risultati attesi a breve termine (vedi caso dello studio dei retrovirus per

**Progetti di ricerca ISS
1997-1999**

infezione da HIV; dei virus lenti per l'encefalopatia spongiforme trasmissibile; della riemergenza della tubercolosi). Come esempio di collaborazione tra ISS e IRCCS può essere ricordato l'accordo-quadro di collaborazione scientifica tra l'ISS e l'Istituto per la cura e la prevenzione dei tumori "Regina Elena" di Roma, recentemente varato nelle aree della prevenzione, diagnosi e terapia dei tumori.

L'attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità è finalizzata all'avanzamento delle conoscenze necessarie per l'elaborazione delle politiche sanitarie e della programmazione degli interventi, ed è necessario supporto per svolgere, al meglio delle acquisizioni scientifiche più recenti, le attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di propria competenza. I ricercatori dell'Istituto sono stati chiamati a presentare autonomamente progetti di ricerca all'interno di 14 aree, di cui 13 rilevanti per il contenuto di ricerca applicata alla sanità pubblica, identificate come prioritarie dalla European Science Foundation e dall'Unione europea sia nel IV che nel V programma quadro e una (l'area 14) avente l'obiettivo di valutare le risorse tecniche a supporto del lavoro scientifico.

Si dà di seguito l'elenco delle aree tematiche e il numero di progetti presentati nell'ambito di ciascuna area.

Area	Descrizione	n. progetti
1	Farmaci	20
2	Tecnologie biomediche	5
3	Disturbi mentali e neurologici	7
4	Tumori	12
5	Malattie infettive e parassitarie	28
6	Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari	10
7	Genetica umana	5
8	Sangue	9
9	Salute della popolazione e servizi sanitari	7
10	Salute e ambiente	28
11	Radiazioni	7
12	Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria	15
13	Garanzia della qualità	4
14	Valorizzazione delle risorse tecniche (già "Formazione ed altro")	7
Totale		164

Le 14 aree sono basate sulle acquisizioni più recenti relativamente ai determinanti di morbilità e mortalità e sono coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale. I progetti ad esse afferenti hanno come requisito di presentare un'insieme coerente di attività, avente lo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di avere una massa critica di personale e risorse (metodologie, strumenti e finanziamenti) adeguati al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti presentati sono stati valutati, in maniera rigorosamente anonima in base alla loro qualità, originalità, pertinenza, fattibilità e congruità finanziaria da almeno due esperti indipendenti, esterni all'Istituto. I progetti, accompagnati dai giudizi degli esperti, sono stati sottoposti al vaglio del Comitato scientifico dell'Istituto che, a sua volta, ha incaricato i propri membri esterni, particolarmente competenti nelle aree di ricerca identificate, di riesaminare i progetti e i giudizi degli esperti e di proporre eventuali modifiche necessarie per aumentare l'efficacia, la pertinenza e la fattibilità delle ricerche proposte. Il Comitato scientifico ha dedicato alla discussione dei progetti le riunioni del 3 aprile 1997, 1° e 7 luglio 1997, 29 settembre 1997 e 29 aprile 1998, approvando 159 su 164 progetti presentati. Successivamente il Comitato amministrativo, nella seduta dell'8 aprile 1998, dava precise disposizioni ai laboratori affinché venissero finanziati non più i reparti ma i progetti approvati dal Comitato scientifico.

In Appendice è dato, per ogni area tematica, l'elenco delle pubblicazioni prodotte nel corso dell'anno.

**Area I:
Farmaci**

Quest'area è trasversale ad almeno tre obiettivi del PSN e precisamente: "II. Contrastare le principali patologie; IV. Rafforzare la tutela dei soggetti più deboli; V. Portare la sanità italiana in Europa". Il Comitato scientifico ha approvato 20 progetti afferenti ai Laboratori di Biochimica clinica, Chimica del farmaco, Epidemiologia e biostatistica,

Farmacologia, Immunologia, Ultrastrutture. I sei progetti del Laboratorio di Farmacologia hanno, come obiettivo, l'identificazione delle basi molecolari per valutare l'efficacia dei farmaci, la valutazione dei modelli sperimentali necessari per valutare i farmaci attivi in alcune delle principali patologie dei sistemi nervoso centrale, cardiovascolare e respiratorio, o per particolari fasce di popolazione come gli adolescenti e gli anziani.

Gli otto progetti del Laboratorio di Chimica del farmaco hanno come obiettivo la valutazione del rapporto tra struttura e attività dei farmaci e la validazione, su base europea, dei metodi per il controllo di qualità dei principi attivi e del prodotto finito e per la revisione della Farmacopea ufficiale. Un progetto del Laboratorio di Biochimica clinica e uno del Laboratorio di Immunologia si propongono di studiare l'effetto di farmaci e di xenobiotici sul sistema immunitario. L'applicazione di protocolli diagnostici e la valutazione delle strategie di prevenzione sono gli obiettivi di due progetti del Laboratorio di Biochimica clinica dedicati all'abuso di droga e alle tossicodipendenze. Allo studio delle modalità d'impiego dei farmaci nella popolazione e degli effetti che ne conseguono è dedicato il progetto del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica.

Area 2:
Tecnologie biomediche

L'area risponde all'obiettivo "V. Portare la sanità italiana in Europa" del PSN. I tre progetti del Laboratorio di Ingegneria biomedica si rivolgono, infatti, a tutti gli aspetti di ricerca che riguardano i sistemi di controllo e di certificazione europea dei dispositivi medici impiantabili: dagli aspetti funzionali e tecnologici alla ingegnerizzazione dei tessuti, agli organi artificiali, alle strumentazioni e metodiche integrate per l'analisi di funzioni fisiologiche, quali il movimento. Un progetto del Laboratorio di Ultrastrutture si pone come obiettivo di realizzare modelli *in vivo* che consentano di valutare la biocompatibilità dei materiali impiantati e la loro capacità di influenzare

**Area 3:
Disturbi mentali
e neurologici**

l'ingegnerizzazione dei tessuti. Allo studio della possibilità dello xenotrapianto è dedicato il progetto del Laboratorio di Immunologia.

Quest'area risponde all'obiettivo II. del PSN "Contrastare le principali patologie". Tre progetti del Laboratorio di Fisiopatologia di organo e di sistema sono dedicati ai meccanismi di formazione delle deviazioni patologiche nell'adulto, ai disturbi dell'apprendimento e del ritardo mentale durante lo sviluppo, alla vulnerabilità alle sostanze ricreazionali nell'età evolutiva.

Due altri progetti dello stesso laboratorio sono dedicati alle interazioni tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario e alla fisiopatologia delle cellule gliali e cerebrali. Un progetto del Laboratorio di Virologia è dedicato alle encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo e degli animali. Alle patologie neuromuscolari, associate all'organizzazione di compartimenti neuronali specializzati, è invece dedicato un progetto del Laboratorio di Biologia cellulare.

**Area 4:
Tumori**

L'area è considerata cruciale all'interno dell'obiettivo II. del PSN "Contrastare le principali patologie". I 12 progetti approvati, pur non esaurendo il quadro dei possibili interventi nel settore, sono per lo più dedicati alla comprensione dei meccanismi che sono alla base dello sviluppo delle neoplasie. Il ruolo della regolazione genica nei melanomi e altre neoplasie, dei segnali di trasduzione nella proliferazione ematopoietica, e dei fattori di crescita nell'insorgenza delle leucemie sono gli obiettivi di tre progetti del Laboratorio di Ematologia ed oncologia. Tre progetti del Laboratorio di Virologia sono dedicati al ruolo delle citochine nel controllo della proliferazione cellulare, all'utilizzo delle stesse citochine nello sviluppo di nuove terapie antitumorali, alla loro associazione con terapie immunologiche. Allo studio della farmacoresistenza agli agenti antineoplastici è dedicato

**Area 5:
Malattie infettive
e parassitarie**

il progetto del Laboratorio di Ultrastrutture. Lo studio della P-glicoproteina che conferisce resistenza agli antineoplastici nei tumori umani e dei meccanismi di modulazione dell'attività antitumorale delle cellule NK sono l'obiettivo dei due progetti del Laboratorio di Immunologia. Un progetto del Laboratorio di Biologia cellulare prevede lo sviluppo di metodi NMR nello studio dei marcatori metabolici della trasformazione neoplastica.

L'area, caratterizzata da ben 27 progetti approvati, è una delle priorità dell'obiettivo II. del PSN "Contrastare le principali patologie", essendo la mortalità per malattie infettive quasi raddoppiata rispetto ai primi anni '80 soprattutto per effetto dell'AIDS. Ai meccanismi di patogenesi, alla diagnostica precoce e alle nuove strategie terapeutiche sono dedicati gli 8 progetti del Laboratorio di Batteriologia e micologia medica riguardanti: lo studio della struttura e del ruolo immunologico dei componenti di *Legionella pneumophila*; le micosi invasive delle mucose e i componenti immunomodulatori dei funghi responsabili insieme con la loro presenza nel sangue dei pazienti affetti; l'analisi dei determinanti di virulenza dei patogeni enterici e la preparazione delle sonde molecolari necessarie per individuarli; la patogenicità, la chemiosensibilità e l'immunità dei micobatteri per il controllo delle relative infezioni riemerse nei pazienti AIDS; le componenti antigeniche e i determinanti di virulenza dei batteri anaerobi patogeni per l'uomo; l'identificazione dei ceppi di meningococco, pneumococco ed emofili responsabili di meningiti e la loro circolazione ai fini di un'adeguata profilassi vaccinale; lo studio della diffusione delle resistenze agli antibiotici, sia in ambito ospedaliero che in comunità, e lo studio dei determinanti molecolari che sono alla base dei meccanismi di resistenza; gli antigeni significativi nella patogenesi della malattia da streptococchi e nella risposta dell'ospite. Lo studio dei fattori di virulenza

dei patogeni gastrointestinali e il meccanismo d'azione di alcune tossine prodotte da patogeni intestinali sono gli obiettivi di due progetti del Laboratorio di Ultrastrutture. La diagnostica molecolare e i meccanismi di patogenesi di virus influenzali, enterovirus, virus epatitici e arbovirus sono gli obiettivi di 4 progetti del Laboratorio di Virologia; il quinto progetto dello stesso laboratorio studia la patogenesi dell'AIDS e le nuove strategie terapeutiche per questa malattia. Ai meccanismi di patogenesi, controllo dei vettori e nuovi approcci terapeutici delle infezioni parassitarie sono dedicati cinque progetti del Laboratorio di Parassitologia relativamente alle specie *Leishmania*, *Babesia*, *Toxoplasma*, *Plasmodium*, *Anopheles*, *Culex*, *Phlebotomus*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Ripicephalus*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Trichinella*.

Lo studio dei meccanismi di difesa immunitaria alle infezioni è l'obiettivo di due progetti del Laboratorio di Immunologia. La comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il ciclo vitale dei parassiti malarici è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Biologia cellulare; un altro progetto dello stesso laboratorio studia la modulazione della risposta immunitaria delle mucose durante l'infezione.

**Area 6:
Malattie metaboliche
cronico-degenerative
e cardiovascolari**

L'area risponde all'obiettivo II. del PSN "Contrastare le principali patologie" affrontando i temi di ricerca legati a patologie di particolare rilievo sociale, come l'eziopatogenesi dell'autoimmunità nel diabete, delle iperlipidemie e delle loro sequele cronico-degenerative, dell'adrenoleucodistrofia, della malattia celiaca e dell'Alzheimer affrontati, insieme alla sorveglianza della situazione nazionale di tali patologie, dal Laboratorio di Metabolismo e biochimica patologica. Un progetto del Laboratorio di Biochimica clinica si prefigge di individuare i fattori cellulari che intervengono nelle complicanze del diabete. Lo studio della patogenesi delle malattie atopiche e delle malattie infiammatorie croniche intestinali è lo scopo di un progetto del Laboratorio di

**Area 7:
Genetica umana**

Immunologia. Lo studio dello stress ossidativo, indotto da radicali liberi e presente nelle malattie degenerative, è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Biologia cellulare. Due progetti del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica studiano i fattori di rischio associati all'insorgenza della cataratta senile e alle malattie cardiovascolari arterio-sclerotiche.

L'area fa riferimento all'obiettivo V. del PSN "Portare la sanità italiana in Europa". Un progetto del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica affronta un tema nuovo di epidemiologia genetica, investigando l'associazione familiare di alcune patologie con la suscettibilità genetica quali le emopatie, l'asma e la sclerosi multipla. Gli altri progetti di questa area sono dedicati all'identificazione di marcatori genetici, alla diagnosi precoce e alle possibili terapie di alcune malattie rare come le sfingolipidosi (Laboratorio di Metabolismo e biochimica patologica), alcune sindromi del sistema osseo (Laboratorio di Biologia cellulare), le talassemie (Laboratorio di Ematologia ed oncologia) e la predisposizione ad alcune malattie poligenico-funzionali (Laboratorio di Ultrastrutture).

**Area 8:
Sangue**

L'area ha come obiettivi la sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, lo sviluppo tecnologico e lo studio delle malattie ematopoietiche e risponde all'obiettivo V. del PSN "Portare la sanità pubblica in Europa". All'autosufficienza dell'approvvigionamento e alla sicurezza delle trasfusioni sono dedicati due progetti del Laboratorio di Biochimica clinica. Il Laboratorio di Ematologia ed oncologia dedica tre progetti allo studio della regolazione di vari fattori cellulari e molecolari che intervengono nell'ematopoiesi. Un altro progetto dello stesso laboratorio ha come obiettivo lo sviluppo di nuove applicazioni cliniche delle cellule staminali e lo studio delle stesse e degli altri progenitori ematopoietici nello sviluppo neoplastico. La costruzione di un bioreattore

**Area 9:
Salute della popolazione
e servizi sanitari**

per la produzione di cellule ematopoietiche mature da usare come supporto clinico nel trapianto di midollo osseo è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Biologia cellulare.

La prevenzione per mezzo dell'adozione di modelli di comportamento e stili di vita positivi è l'obiettivo I. del PSN "Promuovere comportamenti e stili di vita per la salute", all'interno del quale si collocano i progetti di quest'area. All'identificazione dei fattori di rischio e alle relative strategie di prevenzione sono dedicati tre progetti del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica rivolti alla salute riproduttiva, all'età perinatale, all'età adulta. Base di questi studi è un altro progetto dello stesso laboratorio che sta costruendo una base di dati statistici sanitari.

All'identificazione degli indicatori preclinici di malattia è dedicato un progetto del Laboratorio di Biochimica clinica; un altro progetto dello stesso laboratorio studia i metodi per prevenire le patologie correlate all'insufficienza renale e all'emodialisi. Un progetto del Servizio di prevenzione e sicurezza del lavoro ha come scopo lo sviluppo di strategie di prevenzione per un particolare segmento della popolazione, precisamente quella che lavora in un istituto di ricerca.

**Area 10:
Salute e ambiente**

I progetti dell'area Salute e ambiente rispondono, in linea di massima, ai problemi prioritari identificati nell'obiettivo III. del PSN "Migliorare il contesto ambientale". Ai processi atmosferici e alla qualità dell'aria sono dedicati quattro progetti. Uno del Laboratorio di Tossicologia comparata ed ecotossicologia è dedicato allo studio dei danni cellulari prodotti dalle radiazioni ultraviolette; la caratterizzazione degli effetti genotossici della fase organica del particolato atmosferico è lo scopo di un altro progetto dello stesso laboratorio. La presenza nell'aria urbana di inquinanti non convenzionali e la stima dell'esposizione agli stessi di varie

fasce della popolazione è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Igiene ambientale; mentre il Laboratorio di Ultrastrutture studia gli effetti sanitari dell'inalazione del particolato sospeso ultrafine presente nell'atmosfera.

Alla qualità dell'acqua sono dedicati tre progetti del Laboratorio di Igiene ambientale: il primo studia la presenza di organismi indesiderabili e il loro significato come indicatori di qualità nelle acque di falda e negli acquedotti; il secondo studia i processi di contaminazione biologica e chimica delle acque costiere e delle acque potabili; il terzo studia gli effetti sanitari dei sottoprodotti della disinfezione delle acque, ormai praticata su larga scala.

L'individuazione delle relazioni esistenti tra sistemi di smaltimento dei rifiuti, contaminazione ambientale e salute delle popolazioni esposte è la finalità di un progetto del Laboratorio di Igiene ambientale. Lo studio della contaminazione alimentare e ambientale da pesticidi è lo scopo di due progetti del Laboratorio di Tossicologia comparata ed ecotossicologia. Gli effetti sulla salute umana degli antiparassitari sono studiati nell'ambito di un progetto del Laboratorio di Igiene ambientale; agli effetti sulla fertilità maschile degli stessi antiparassitari e più in generale delle sostanze chimiche è dedicato un progetto del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica.

Ai modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico sono dedicati sei progetti del Laboratorio di Tossicologia comparata ed ecotossicologia, cinque del Laboratorio di Tossicologia applicata e uno di Igiene ambientale. I progetti di Tossicologia comparata ed ecotossicologia riguardano: il destino ambientale degli inquinanti chimici; i meccanismi metabolici di tossicità; la correlazione tra struttura chimica e attività tossica; i metodi screening delle sostanze tossiche alternativi alla sperimentazione animale; lo studio della tossicità riproduttiva degli inquinanti ambientali; l'epidemiologia molecolare per analizzare l'associazione tra danno al DNA, da parte degli inquinanti, e insorgenza del

tumore. Alla stima dei rischi associati con le sostanze chimiche sono dedicati i progetti del Laboratorio di Tossicologia applicata, che riguardano: le patologie associate ai bioelementi presenti nell'ambiente; la gestione e la riduzione del rischio legato all'uso di sostanze e preparati pericolosi; i materiali a contatto con l'organismo umano. Lo studio degli indicatori e dei metodi per la valutazione degli "alti rischi" associati ad alcune aree industriali è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Igiene ambientale. L'identificazione del rischio cancerogeno per l'uomo, associato ad esposizioni ambientali e professionali, è l'obiettivo di un piano epidemiologico orientato del Laboratorio di Igiene ambientale.

Un progetto del Laboratorio di Medicina veterinaria studia l'effetto degli inquinanti ambientali sugli animali domestici. Le cause degli incidenti, della violenza e della loro prevenzione sono studiati da un progetto del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica.

*Area II:
Radiazioni*

I sette progetti del Laboratorio di Fisica presenti in quest'area, incardinata nell'obiettivo III. del PSN "Migliorare il contesto ambientale", nascono dalla necessità di migliorare le conoscenze scientifiche disponibili relative agli effetti sull'uomo delle radiazioni. Un progetto riguardante le radiazioni non ionizzanti studia gli effetti biologici delle radiofrequenze, delle microonde e della radiazione ottica. Nel campo delle radiazioni ionizzanti sei progetti studiano rispettivamente: gli standard di protezione degli esseri umani; i sistemi di controllo e monitoraggio dell'uso dei radioisotopi e delle sorgenti radioattive in diagnostica e terapia; le nuove tecnologie per la dosimetria delle radiazioni ionizzanti; la valutazione del rischio e la caratterizzazione delle sorgenti di radioattività naturale cui è esposta la popolazione italiana; gli effetti dei rilasci accidentali di radioattività nell'atmosfera; l'identificazione di indicatori predittivi in radioterapia.

**Area 12:
Alimenti, nutrizione
e sanità pubblica veterinaria**

La salubrità degli alimenti, garantita attraverso tutti i processi della filiera alimentare, dal produttore al consumatore, è lo scopo dei progetti di quest'area che risponde all'obiettivo III. del PSN "Migliorare il contesto ambientale". Il Laboratorio di Alimenti dedica due progetti alla contaminazione microbiologica degli alimenti: uno allo studio della trasmissione ambientale di tale contaminazione, l'altro alle tecnologie di produzione industriale come fonte di rischio. Parimenti, due progetti dello stesso laboratorio studiano la contaminazione chimica degli alimenti da additivi, conservanti, contaminanti ambientali, insieme alla determinazione dell'equivalenza sostanziale tra alimenti transgenici e la loro controparte naturale. Tre progetti dello stesso laboratorio valutano la presenza negli alimenti di fattori nutritivi quali gli antiossidanti, il contenuto in grassi e gli integratori dietetici, al fine di comprenderne le implicazioni sullo stato di salute della popolazione. I cinque progetti del Laboratorio di Medicina veterinaria controllano gli aspetti igienico-sanitari delle produzioni zootecniche destinate all'alimentazione umana con particolare attenzione: presenza di sostanze e additivi indesiderati nei mangimi; promotori di crescita e uso illecito di farmaci; residui di farmaci veterinari nei prodotti di trasformazione; zoonosi di origine batterica, quali brucellosi, tubercolosi animale e patologia da verocitossina; controllo dell'innocuità e di efficacia dei vaccini ad uso veterinario.

La modifica del comportamento alimentare nella prevenzione e nella cura dell'obesità è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Tossicologia comparata ed ecotossicologia; un altro progetto dello stesso laboratorio è dedicato alla valutazione del rischio associato all'impiego degli oli essenziali in alimentazione.

**Area 13:
Garanzia della qualità**

I progetti di quest'area, essendo uno strumento atto a garantire i livelli di assistenza nei servizi sanitari e i livelli delle prestazioni rese dall'ISS, rappresentano un momento

*Area 14:
Valorizzazione delle risorse
tecniche
(già "Formazione ed altro")*

*Progetti di ricerca finanziati
sul Fondo sanitario nazionale
(Dlvo 502/92 art. 12)*

strategico del PSN. Un progetto del Laboratorio di Epidemiologia e biostatistica intende colmare la differenza tra l'Italia e altri paesi europei applicando il metodo del miglioramento continuo di qualità ad alcuni servizi delle Aziende sanitarie locali come la psichiatria, l'assistenza agli anziani, i servizi di diagnostica di laboratorio. La garanzia della qualità degli esami di laboratorio per la diagnostica differenziale è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Biochimica clinica. La garanzia della qualità del controllo dei nuovi vaccini ricombinanti o delle combinazioni di vaccini è l'obiettivo di un progetto del Laboratorio di Batteriologia e micologia medica. Il Laboratorio di Ingegneria biomedica ha sviluppato un progetto per predisporre un sistema di assicurazione della qualità per i laboratori e servizi dell'Istituto.

Un progetto del Servizio per le attività editoriali ha l'obiettivo di dare maggiore diffusione alle pubblicazioni prodotte dal personale dell'Istituto sia convenzionali (articoli di riviste, monografie, ecc.) che letteratura grigia (rapporti tecnici, atti di convegni non disponibili commercialmente, ecc.). Il progetto realizzerà una base di dati ad accesso gratuito in Internet.

Un progetto del Laboratorio di Fisiopatologia di organo e di sistema si propone di sviluppare metodi e procedure statistiche per l'analisi dei dati ottenuti nella sperimentazione animale o clinica, con particolare riguardo ai disegni sperimentali relativi a misure ripetute e agli studi osservazionali longitudinali o di coorte.

Il Servizio biologico è orientato ad un progetto per lo sviluppo delle metodologie fermentative, in apposito ambiente confinato, applicate ai microrganismi geneticamente modificati.

L'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito del finanziamento previsto dall'articolo 12 del Dlvo 502/92, ha avviato una serie di procedure per lo sviluppo di attività di ricerca

e d'intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del PSN.

In particolare, il Comitato amministrativo dell'Istituto ha raccomandato:

- che i progetti siano pluriennali;
- che i progetti siano di interesse nazionale per il valore intrinseco o per gli obiettivi che perseguono;
- che le parti di progetto a contenuto di ricerca sanitaria avanzata siano gestite attraverso bandi nazionali che consentano a tutta la comunità scientifica di partecipare in condizioni di assoluta trasparenza;
- che i risultati ottenuti dai progetti siano vagliati attraverso procedure pubbliche.

Tali raccomandazioni sono state attuate nei progetti che l'Istituto ha attualmente in corso, i quali sia che rispondano ad adempimenti previsti per legge (Piano sangue; Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti d'organo), oppure che siano dedicati a patologie emergenti (Tubercolosi) o di notevole impatto sociale (Sclerosi multipla), o che aprano strade nuove alla terapia (Terapia genica; Terapia oncologica con protoni) o che rappresentino progetti di sorveglianza, hanno indirizzato la ricerca italiana verso gli obiettivi prioritari del Piano sanitario nazionale. Tali progetti sono così suddivisi:

- Progetto sangue.
- Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo.
- Prevenzione dei fattori di rischio nella salute materno-infantile.
- Progetto nazionale tubercolosi.
- Epatite virale.
- Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso.
- Terapia genica: ricerche di base, aspetti bioetici e proiezioni cliniche.
- Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica.

- Sclerosi multipla.
- Studio della listeriosi alimentare e umana e realizzazione di un sistema sperimentale di sorveglianza.
- Sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci.
- Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria e delle iniziative volte all'accreditamento delle strutture sanitarie.
- Programma per il controllo e la sorveglianza di *Aedes albopictus* in Italia.
- Progetto pilota per il controllo della Leishmaniosi viscerale in Italia.
- Studio multicentrico nazionale per il monitoraggio clinico-epidemiologico della Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.

I sopraelencati progetti sono stati illustrati nel Piano triennale 1995-1997, mentre nelle Direttive di indirizzo politico-amministrativo per l'anno 1996 sono stati previsti i seguenti progetti che sono stati finanziati a partire dall'anno 1997:

- Progetto nazionale salute mentale.
- Valutazione dell'efficacia a lungo termine dell'immunità cellulo-mediata, della prevenzione secondaria nei contatti familiari e della dose di richiamo dei vaccini acellulari contro la pertosse (Studio PROPER).
- Sistema informativo nelle malattie infettive in Italia: un sistema elettronico di sorveglianza.
- Valutazione dell'analisi automatica dei preparati citologici cervico-vaginali con PAPNET e controllo di qualità interlaboratorio.

Al fine di mantenere l'incisività di tale azione di orientamento dell'attività di ricerca nel campo della salute pubblica, l'Istituto ha la necessità sia di proseguire i progetti in corso, sia di varare nuovi progetti su tematiche conformi agli obiettivi del PSN. A tale riguardo, nel gennaio 1998 sono stati presentati una serie di progetti, che sono stati selezionati dagli Organi competenti in base alle schede di valutazione inviate da referee esterni, in conformità ai

criteri di valutazione sopra descritti. I Progetti valutati sono stati 44, quelli varati per il finanziamento sulle attribuzioni di fondi 1% (annualità 1997) sono stati 12:

- Sorveglianza degli effetti nocivi da alimenti: intolleranza ai cereali.
- Ruolo dei determinanti diagnostici e terapeutici sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici.
- Indagine sullo stato di salute della popolazione italiana.
- Studio e realizzazione di un sistema di scintimammografia tomografica per uso clinico.
- Miglioramento continuo di qualità di radioterapia: sviluppo di metodologie e loro applicazione sul territorio nazionale.
- L'importanza dei fattori affettivi nei processi di apprendimento sociale: un modello animale.
- Valutazione del rischio igienico-sanitario correlato alla diffusione di protozoi patogeni in acque destinate al consumo umano e in acque reflue.
- Criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario di contaminanti dell'acqua potabile e della dieta in popolazioni non omogenee per esposizione e vulnerabilità.
- Nuovi sistemi di screening per il controllo dei contaminanti nei prodotti alimentari.
- Sicurezza d'uso dei pesticidi.
- Citochine e farmaci emergenti per la modificazione delle risposte biologiche: sviluppo delle modalità e delle strategie d'uso clinico.
- Ruolo dello "human herpes virus-8" (HHV-8) di citochine, chemiochine e oncogeni nell'iniziazione e nella progressione del sarcoma di Kaposi: nuove strategie terapeutiche.

Infine, sono stati presentati 34 progetti alla Commissione ricerca del Ministero della Sanità nel settembre 1998 per il finanziamento sulle attribuzioni di fondi 1%, annualità 1998. La Commissione ricerca ha varato il finanziamento di 11 progetti:

- Strategie vaccinali e terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV.
- Neoplasie ematopoietiche: bioterapie staminali innovative e modelli tumorigenici.
- Ruolo di agenti infettivi in patologie cardio- e cerebrovascolari.
- Valutazione del rischio associato al consumo di alimenti contenenti sostanze tossiche.
- Predizione e prevenzione delle complicanze vascolari del diabete mellito.
- Epidemiologia dell'anziano.
- Progetto cuore: epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore.
- Antibiotico resistenza: quadro epidemiologico e sistemi di sorveglianza.
- Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici.
- Sorveglianza di patologie emergenti, zoonotiche e da importazione.
- Aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni microbiche associate alle protesi vascolari ad impianto temporaneo.

Inoltre, la Commissione ricerca ha suggerito il finanziamento di altri 6 progetti ad essa sottoposti, utilizzando però fondi dell'ISS; tale suggerimento è stato recepito dagli Organi competenti dell'Istituto. I progetti sono:

- Citochine come adiuvanti nella preparazione di vaccini di nuova generazione.
- Intossicazioni alimentari correlate con l'utilizzo di farmaci in zootecnia: valutazione del rischio sanitario mediante studi epidemiologici, biochimico-clinici, e farmacotossicologici.
- Target patogenetici molecolari nella terapia della insufficienza cardiaca.
- Antiossidanti naturali e riflessi sulle malattie cronico-degenerative.

- Infezione da virus influenzali umani e animali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari.
- Meccanismi immunoregolativi nella patologia infettiva e cronico-degenerativa mucosale.

Gli Organi competenti hanno altresì ritenuto di varare il finanziamento di altri 6 progetti, selezionati tra quelli presentati alla Commissione ricerca, in quanto ritenuti altamente prioritari sul piano tecnico-scientifico e istituzionale nel quadro del Piano sanitario nazionale:

- Patologie da allergia: sviluppo di strumenti diagnostici e terapeutici e valutazione della loro appropriatezza ai fini di una corretta gestione del paziente allergico.
- Effetti biologici dei campi magnetici di bassa frequenza sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento embrionale. Effetti sanitari dei campi elettromagnetici a frequenze intermedie (300 Hz - 10 MHz).
- Ruolo dei fattori di rischio genetico e ambientale nell'insorgenza delle neoplasie umane.
- Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica (MRM) e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico.
- Studio caso-controllo sui tumori dell'encefalo, della testa e del collo in relazione all'uso di telefoni cellulari (contributo italiano ad un progetto internazionale coordinato dalla IARC).
- Trasporto dei farmaci antitumorali volto all'individuazione di approcci terapeutici idonei al superamento della farmacoresistenza.

Tutti questi 12 progetti sono stati finanziati sulla base delle attribuzioni dei fondi 1% (annualità 1997).

***Programma nazionale
di intervento sull'AIDS***

Le iniziative di intervento e di ricerca sull'AIDS hanno portato il nostro paese ad inserirsi con prestigio e dignità, secondo quanto riconosciuto a livello internazionale, fra i migliori paesi europei per qualità e importanza delle iniziative

Progetti di ricerca

intraprese. Fine ultimo di queste iniziative è stato quello di promuovere la crescita culturale e scientifica, nonché, di avere come ricaduta l'ottimizzazione delle risorse nel campo dell'assistenza.

Dal 1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede sia in altre strutture di ricerca nazionali.

A partire dal 1997, sulla base delle indicazioni del Ministro, è stata modificata la strutturazione degli interventi in tema di lotta all'AIDS. Le principali modifiche riguardano:

- a) la suddivisione dei finanziamenti fra fondi intramurali, destinati all'ISS, e fondi extramurali, trasferiti all'esterno;
- b) l'articolazione delle aree prioritarie di ricerca nei seguenti quattro progetti di ricerca sull'AIDS:

- Epidemiologia e modelli assistenziali.
- Patologia, clinica e terapia dell'AIDS.
- Patogenesi, immunità e vaccino per l'HIV/AIDS.
- Infezioni opportunistiche e TBC derivanti dall'AIDS.

I fondi extramurali sono destinati a finanziare il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS, che è riservato esclusivamente alle unità esterne all'ISS e per il quale sarà bandito un Call for proposals. Il Programma è articolato nei quattro progetti di ricerca succitati, per ciascuno dei quali sono previste sia risorse preallocate, sia una gestione autonoma da parte di Comitati scientifici indipendenti.

I fondi intramurali sono destinati a finanziare le seguenti iniziative:

- a) i progetti di ricerca proposti dai gruppi interni all'ISS, i quali saranno suddivisi nelle stesse tematiche identificate per il succitato Programma nazionale; tali progetti saranno selezionati tramite gli stessi meccanismi adottati per i progetti extramurali. Si prevede, inoltre, uno specifico progetto sul vaccino per l'AIDS;

- b) il coordinamento e l'organizzazione dei progetti di ricerca sull'AIDS: per la copertura da parte dell'ISS delle

Altri interventi

spese relative sia alle risorse umane che ai costi di gestione di tale impegno.

Proseguono anche le seguenti iniziative, gestite dall'ISS, i cui fondi sono prevalentemente distribuiti all'esterno:

- Progetto AIDS Sociale.
- Borse di studio AIDS.
- Centro Operativo AIDS.
- Programma sull'AIDS in Uganda.
- Programma di valutazione esterna di qualità per i saggi anti- HIV e per i virus epatici.
- Progetto PETRA.