

PARTE PRIMA
INTRODUZIONE

PAGINA BIANCA

Il quadro dell'attività che l'Istituto Superiore di Sanità svolge emerge chiaramente dai capitoli di questa relazione ad essa dedicati.

Si è ritenuto opportuno dare in questa parte introduttiva enfasi a quegli aspetti che riguardano esclusivamente il funzionamento dell'Istituto e sui quali occorre una riflessione critica, in particolare dopo il primo anno di applicazione del Regolamento dell'Istituto (D.M. 30 aprile 1976, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 126 del 13 maggio 1976) che ha visto svolgere l'attività, che si illustrerà appresso, negli ambiti dei nuovi Laboratori e Servizi. Si cercherà di evidenziare in questa sede quei fatti salienti tecnici e amministrativi sui quali si vuole attrarre maggiormente l'attenzione dell'autorità politica per fornire alla stessa i necessari elementi di orientamento al fine di predisporre gli opportuni strumenti legislativi e formulare i criteri politici necessari per giungere ad una piena attuazione di quanto è stato disposto nell'articolato della legge di riforma del 7 agosto 1973 n. 519 con la quale il Parlamento, dopo un lungo iter parlamentare, ha riconosciuto la necessità di una riorganizzazione e di una ridefinizione dei compiti dell'Istituto Superiore di Sanità.

La recente assunzione (novembre 1977) di 50 ricercatori, avvenuta tramite concorsi riservati fra coloro che avevano un rapporto di lavoro precario (borsisti e ospiti ISS, CNR, ecc.), pur costituendo un notevole passo avanti nella fase del reclutamento di nuove leve (ma i giovani ricercatori vanno formati — e per questo sono necessari un certo numero di anni e di mezzi adeguati — e non possono essere gli elementi trainanti dei reparti), in realtà non ha risolto il problema fondamentale dell'Istituto che rimane quello della non disponibilità di alcune competenze a livello dirigenziale.

Come è già stato fatto presente nella relazione dell'anno scorso, dato il tipo di attività che l'Istituto deve svolgere di ricerca e di intervento nel campo sanitario, di alta qualificazione, responsabilità e notevole rilevanza sanitaria, nella situazione attuale un grosso ostacolo è rappresentato dal trattamento economico, in particolare del personale ricercatore e dirigente di ricerca. Se si confrontano infatti i trattamenti economici di queste carriere dell'Istituto con quelle di qualsiasi altro operatore nel campo della ricerca (si veda CNR, CNEN, ENPI, INFN) sicuramente la situazione dell'Istituto non è assolutamente competitiva. E ciò è vero anche ai massimi livelli di responsabilità all'interno dei laboratori (si vedano i Direttori dei Laboratori). Questo è un elemento di malessere per i funzionari dell'Istituto e rappresenta una grossissima difficoltà in qualsiasi ipotesi di reperimento di quelle competenze attualmente non disponibili in Istituto in settori di rilevanza sanitaria, previste dalla legge di

LEGISLATURA VII — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

riforma e che dovrebbero essere acquisite nel più breve tempo possibile.

Se la legge di ristrutturazione dell'Istituto e il successivo regolamento hanno assicurato, con la suddivisione dei laboratori secondo i quattro settori principali di intervento, un'attività più organica, hanno tuttavia messo maggiormente in evidenza alcune situazioni, di cui la più grave rimane l'inattivazione di alcuni reparti per indisponibilità di competenze scientifico-tecniche in relazione sia ai nuovi compiti derivanti dalla stessa legge di ristrutturazione che da altre recenti normative. Si dà di seguito l'elenco dei reparti che non sono ancora stati attivati.

Laboratorio	N. reparti previsti	Reparto/i non attivati
Laboratorio degli Alimenti	7	— Reparto di Tossinfezioni e Tecnologie alimentari
Laboratorio di Biologia cellulare e Immunologia	6	— Reparto di Immunobiologia
Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica	6	— Reparto di Biostatistica — Reparto di Economia e Scienze sociali — Reparto di Malattie infettive e trasmissibili — Reparto di Malattie non trasmissibili ed ereditarie
Laboratorio di Farmacologia	6	— Reparto di Farmacologia biochimica — Reparto di Farmacologia endocrina e del Metabolismo — Reparto di Farmacologia renale — Reparto di Psicofarmacologia
Laboratorio di Igiene del Lavoro	5	— Reparto di Fisiologia del Lavoro — Reparto di Tecnologie produttive
Laboratorio di Parassitologia	3	— Reparto di Elmintologia
Laboratorio di Patologia non infettiva	5	— Reparto di Ematologia sperimentale
Laboratorio di Veterinaria	4	— Reparto di Malattie parassitarie degli Animali

La non attivazione di questi reparti mette in seria difficoltà l'azione, in particolare, di consulenza e di intervento dell'Istituto in specifici settori.

Alla luce dei problemi che si pongono ogni giorno nel settore della produzione e del controllo alimentare — non soltanto dal punto di vista nutrizionale ma anche per la difesa del consumatore dai pericoli delle intossicazioni dovute a particolari sostanze presenti negli alimenti, ad

esempio — la non attivazione del Reparto di Tossinfezioni e Tecnologie alimentari limita, in questo caso, non tanto l'intervento diretto o straordinario dell'Istituto, che cerca di far fronte agli eventi con il personale a disposizione, ma l'espletamento delle ricerche e studi necessari a chiarire molti aspetti del settore.

In una situazione del genere, anche se notevolmente diversa, si trova il Laboratorio di Biologia cellulare e Immunologia che, oltre tutti i compiti derivanti dalla legge di ristrutturazione, deve, in adempimento a recenti normative che regolano i trapianti di organi da cadavere (Legge 2 dicembre 1975 n. 644 e DPR 16 giugno 1977 n. 409), deve provvedere all'esecuzione dei controlli dei Centri di trapianto di organi (art. 10 della Legge 644/1975 e art. 7 del DPR 409/1977).

Inoltre l'art. 14 della Legge 644 e l'art. 13 del DPR 409 stabiliscono l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità del Centro Nazionale di riferimento per i trapianti di organi, con il compito di determinare, tra l'altro, gli *standards* generici, biologici e tecnici necessari per stabilire la compatibilità tra soggetti donanti e soggetti riceventi il trapianto. Tale Centro, benché la legge ne prevedesse l'istituzione entro il 2 dicembre 1976, non è stato ancora costituito, per cui il settore immunologico del Laboratorio di Biologia cellulare e Immunologia ha dovuto iniziare ad affrontare e risolvere numerose problematiche per l'elaborazione e la messa a punto di quanto richiesto dalla recente normativa con il personale attualmente a disposizione. Al momento della formazione del Laboratorio si poteva disporre di 2 laureati soltanto con competenza immunologica (di cui uno Direttore del Laboratorio) e di 9 laureati di formazione biochimica e/o biofisica. A novembre 1977 con l'espletamento dei concorsi riservati, il numero degli immunologi passava dalle 2 alle 3 unità e il numero dei biochimici e biofisici dalle 9 alle 17 unità. Di questi 17 laureati 4 sono stati assegnati ai reparti immunologici. Attualmente questi quattro laureati sono in fase di conversione al fine di orientare le loro competenze e interessi scientifici verso problematiche connesse alle attribuzioni del Laboratorio nel settore immunologico.

Non è stato quindi possibile attivare il Reparto di Immunobiologia e ciò ha comportato e comporta un serio detrimento per l'avvio e lo sviluppo di alcuni settori di ricerca essenziali per una razionale programmazione del lavoro.

Il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ha aggregato le competenze epidemiologiche e informatiche preesistenti o che si sono formate durante la fase di ristrutturazione. Ma per far fronte alla indisponibilità di alcune competenze e per collocare il Laboratorio ad un livello operativo tale da poter soddisfare le richieste che provengono dalle Regioni e potranno pervenire dall'istituendo Servizio Sanitario Nazionale, è indifferibile lo sviluppo di certe attività, quali l'addestramento e la formazione del personale. Ciò presuppone una revisione dei capitoli di spesa del bilancio dell'Istituto per poter disporre di fondi sufficienti per permettere la permanenza temporanea in Istituto — dal momento che il trattamento economico previsto per i dirigenti di ricerca dello Stato non sembra trarre ricercatori esterni — di esperti qualificati sia italiani che stranieri e la partecipazione a corsi di addestramento e di formazione in Italia e all'estero sia del personale di ruolo che dei borsisti.

Nell'ambito del Laboratorio di Farmacologia, pur non essendo stati

attivati i Reparti di Farmacologia biochimica, Farmacologia endocrina, Farmacologia renale e Psico-farmacologia, i compiti di controllo e consulenza di questi reparti, e in particolare di quello di Farmacologia endocrina, sono stati fatti gravare sui ricercatori degli altri reparti attivati con ovvie conseguenze di sovraccarico di lavoro e di una non razionale utilizzazione delle competenze disponibili.

Simili argomentazioni possono essere ripetute per gli altri quattro Laboratori che non hanno ancora potuto attivare alcuni reparti (Igiene del Lavoro, Parassitologia, Patologia non infettiva e Veterinaria).

La definizione delle competenze di ciascun reparto, in particolare per ciò che riguarda l'attività di consulenza, di controllo e d'intervento, ha fatto constatare l'insufficienza a tutti i livelli del personale in organico.

Si si prendono ad esempio soltanto alcuni laboratori per non citarli tutti — il Laboratorio degli Alimenti che ha effettuato nel 1977, tra gli altri compiti di non secondaria importanza, oltre 2.000 analisi di revisione per un totale di 10.000 accertamenti; il Laboratorio delle Radiazioni che, con l'aumentare dell'uso delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti in campo medico e industriale, con lo sviluppo dell'energia nucleare, registra un corrispondente aumento più che esponenziale di richieste di pareri e di interventi; il Laboratorio di Tossicologia che, impegnato nella maggior parte dei problemi di carattere sanitario (additivi alimenti, cosmetici, acque, pesticidi, bioproteine, contaminazione ambientale da TCDD, ecc.) si trova tuttavia in condizione non soddisfacente nel fornire consulenza tecnico-scientifica in materia che richieda una sperimentazione tecnologica — si deve ammettere che si dovrebbe presupporre una struttura di ben altre dimensioni rispetto all'attuale.

L'esiguità della dotazione organica prevista nel ruolo della carriera direttiva dei Servizi Amministrativi e del Personale costituisce da tempo e sicuramente uno dei maggiori fattori limitanti di uno sviluppo che la riforma dell'Istituto, approvata con la citata legge n. 519, impone a tutela della salute pubblica.

La ricordata carenza di personale direttivo amministrativo, prospettata in varie sedi e di rilevante evidenza in relazione ai molteplici compiti attribuiti all'Istituto dell'accennata riforma legislativa, dovrebbe essere adeguatamente considerata tenuto conto dei molteplici aspetti e delle reali esigenze del funzionamento dell'Istituto.

Infatti i principali compiti, svolti dai Servizi Amministrativi e del Personale dell'Istituto e riguardanti l'attività di normazione interna per le procedure di attuazione del disposto di cui all'art. 1 della legge n. 519, l'attività di ordine consultivo ed attivo inerente all'applicazione dei compiti disciplinati dallo stesso art. 1, la disciplina e l'attuazione concreta dei rapporti di collaborazione tra l'Istituto e vari Enti ed Organizzazioni pubbliche italiane e straniere, e l'attività di « amministrazione del personale », in senso stretto — complessa e gravosa per la necessità di armonizzare una legislazione, sotto molti aspetti priva di espresse disposizioni di coordinamento con la normativa generale — attengono strettamente e si ripercuotono puntualmente sul funzionamento dell'Istituto e sulla stessa esplicazione dei compiti istituzionalmente ad esso attribuiti.

Solamente con un reale aumento dell'organico, si può ipotizzare di far fronte a tutte le esigenze a carattere sanitario, senza uccidere la capa-

cità autonoma di ricerca, caratteristica fondamentale di un Istituto scientifico, senza isterilire e burocratizzare anche l'intervento finalizzato.

Un'altra difficoltà, che mette in crisi l'organizzazione interna dei laboratori e servizi, è dovuta alla mancanza di spazio. Il problema è stato affrontato procedendo ad una revisione sulla carta di tutti gli ambienti che ha portato a razionalizzare la localizzazione e il dimensionamento dei vari uffici e laboratori, ma naturalmente non a risolvere il punto fondamentale che è l'impossibilità di espansione. L'idea di uno spostamento di sede, progettato anni or sono, dovrà essere presa seriamente in considerazione per una soluzione a lungo termine, anche se la situazione contingente deve poter trovare un rapido sbocco. Si spera vivamente che entro il 1979 si possano iniziare i lavori di edilizia straordinaria per risolvere convenientemente il problema dell'adattamento di una vecchia struttura (che prevedeva 10 laboratori e 3 servizi) alla nuova (14 laboratori e 6 servizi).

PAGINA BIANCA

ATTIVITÀ DI RICERCA

PAGINA BIANCA

La ricerca biomedica, effettuata nell'ambito dell'Istituto, sempre più tende a riguardare i problemi sanitari di maggiore rilevanza nel Paese. Il rigore metodologico e l'alto contenuto culturale che permea tale attività consente all'Istituto di assolvere i compiti assegnatigli, fornendo adeguate risposte scientifiche che siano base delle decisioni operative di intervento di sanità pubblica.

SETTORE MALATTIE

L'attività svolta in tale settore riguarda la patologia infettiva e non infettiva, la parassitologia, l'immunologia, la biologia molecolare e le tecnologie biomediche.

Nel campo della *patologia infettiva* l'attività di ricerca può essere così suddivisa:

1) *Meningite*. L'indagine epidemiologica per la ricerca dei portatori sani di *Neisseria meningitidis*, condotta a livello nazionale, in collaborazione con i Laboratori provinciali di igiene e profilassi e gli Istituti di igiene dell'Università, ha avuto lo scopo di determinare la percentuale di portatori per aree geografiche (Nord, Centro, Sud) e ambienti selezionati (scuole, caserme, industrie), oltre a individuare i gruppi sierologici di *N. meningitidis* presenti nella popolazione, al fine di una valutazione sul possibile uso futuro di vaccini antimeningococco.

L'indagine, eseguita mediante prelievi con tampone faringeo e compilazione di scheda, ha riguardato circa 5.500 soggetti di cui 730 (pari al 13 per cento) sono risultati portatori. In particolare, nella scuola è stata osservata una frequenza media del 10 per cento e sono state riscontrate differenze significative, sfavorevoli per il Sud rispetto al Centro e al Nord; nelle caserme è risultata una media del 25 per cento con disomogeneità tra Nord e Centro e Sud sfavorevole per il Nord; infine per l'industria non sono state osservate differenze significative (media 7,5 per cento). Questi risultati confermano l'importanza, nella diffusione del meningococco, dei fattori ambientali; infatti, percentuali maggiori di portatori si hanno nelle caserme dove l'ambiente è più chiuso ed affollato e l'individuo più soggetto a *stress* fisici; nella scuola si ha una prevalenza di portatori maggiore al Sud, mentre per l'industria l'omogeneità riscontrata è dovuta a condizioni ambientali relativamente omogenee.

I gruppi sierologici prevalenti risultano essere il gruppo B (25,7 per cento), il gruppo W 135 (15,5 per cento) e il gruppo Y (8,8 per cento).

2) *Infezioni nosocomiali da Pseudomonas aeruginosa.* La *Pseudomonas aeruginosa* è un germe opportunisto comunemente associato ad infezioni nosocomiali, soprattutto in pazienti particolarmente debilitati, provocando batteriemie associate ad alta mortalità. Le indagini epidemiologiche hanno sollecitato la messa a punto di nuove metodiche, oltre quelle già ampiamente sperimentate, idonee a differenziare diversi ceppi della stessa specie, con particolare riferimento alla sierotipizzazione con antisieri agglutinanti ottenuti da antigeni somatici termostabili. In questo quadro, l'individuazione di sette immunotipi stimolanti la risposta anticorpale ha permesso la produzione di un vaccino eptavalente da impiegarsi nella profilassi dei soggetti ad alto rischio. Gli studi condotti hanno riguardato la tipizzazione di diversi ceppi di *Ps. aeruginosa*, isolati da pazienti ricoverati in vari ospedali, mediante la metodica di Fisher, allo scopo di valutare la prevalenza dei vari immunotipi in Italia e la loro corrispondenza alla classificazione di Fisher. Con tale metodica è stato possibile tipizzare circa il 79 per cento dei ceppi, percentuale non molto diversa da quella ottenuta in altri Paesi. Tra i diversi sierotipi sono risultati prevalenti (come negli altri Paesi) i tipi 1 e 2 e in particolare il tipo 1 è risultato presente soprattutto nell'apparato respiratorio di adulti e nell'apparato gastroenterico di bambini.

3) *Infezione streptococcica: modello di prevenzione della malattia e della cardiopatia reumatica.* La cardiopatia reumatica rappresenta un esempio di grave patologia non infettiva che trae però le sue origini da una malattia molto diffusa come l'infezione streptococcica e per la quale è possibile effettuare una profilassi efficace. In Italia, i dati a disposizione sulla malattia reumatica e sulla cardiopatia non sono affidabili nonostante tale malattia sia causa importante di mortalità (oltre 4.000 morti l'anno) e, a differenza degli altri paesi industrializzati, poco viene fatto nel campo della prevenzione.

Si è ritenuto necessario, pertanto, svolgere una indagine epidemiologica sulle infezioni da streptococco β emolitico di gruppo A sia per conoscere la effettiva diffusione di questa infezione in popolazioni a rischio, sia per mettere a punto una metodologia di intervento che possa essere in seguito utilizzata dalle strutture sanitarie competenti. L'indagine ha riguardato l'intera popolazione scolastica, dai 6 ai 12 anni (età più esposta a rischio), di un quartiere periferico di Roma (Tiburtino III).

L'individuazione della scuola come base operativa è legata al ruolo che questa può svolgere nel controllo e nella prevenzione di tale infezione. Tutta la popolazione del quartiere (e in particolare quella in età scolare) è stata coinvolta nel lavoro e ciò ha dato luogo a livelli di rispondenza del 95 per cento.

Nella prima fase si è valutata la diffusione dell'infezione mediante tampone faringeo e determinazione del titolo antistreptolisinico. Nella seconda fase si è provveduto ad accertare quanti bambini assenti per malattia fossero affetti da flogosi faringea streptococcica, consigliando, se necessario, la terapia appropriata.

Si è così verificato che circa il 10 per cento dei bambini analizzati era portatore di streptococco β emolitico di gruppo A; un terzo dei portatori

era affetto da flogosi faringea. I dati sierologici hanno messo in evidenza un valore medio del titolo antistreptolisinico maggiore di quanto aspettato sulla base dell'esperienza negli altri Paesi.

L'associazione tra positività del tampone e titolo antistreptolisinico elevato ha una buona capacità di individuare i soggetti a rischio; inoltre è stato possibile mettere in evidenza l'affollamento quale importante fattore di rischio. Infine l'indagine ha permesso di verificare la semplicità e l'affidabilità delle metodiche di analisi impiegate.

4) *Meccanismi patogenetici delle infezioni da enterobatteri.* Epidemie o casi sporadici di diarrea, spesso non diagnosticati, sono dovuti a particolari ceppi di enterobatteri produttori di tossine proteiche, responsabili dell'azione patogenetica di tali ceppi. Sono stati studiati numerosi ceppi di *Escherichia coli* e di *Salmonella wien*. È stato possibile dimostrare che le sindromi diarroiche nell'uomo sono associate con determinati sierotipi, per i quali sono stati messi a punto i relativi metodi di caratterizzazione. Sono in corso studi per l'identificazione e la purificazione delle tossine proteiche al fine di pervenire alla elaborazione di mezzi immunoenzimatici per la diagnosi rapida delle malattie infettive causate da tali ceppi enteropatogeni. Sono, inoltre, in corso studi sul meccanismo d'azione e sulla struttura di tali tossine, utilizzando come modello quella prodotta dal *Vibrio cholerae*, già nota da tempo.

5) *Programmazione e sorveglianza della campagna di immunizzazione antomorbillosa.* Tale studio tende a definire una strategia di intervento in relazione alla programmazione delle misure profilattiche e alla sorveglianza di malattie infettive altamente contagiose, in previsione della prossima introduzione della vaccinazione antimorbillosa. Specificamente lo scopo del programma consiste nella valutazione dello stato immunitario della popolazione italiana mediante sierindagine multicentrica. Tale studio dovrà consentire la definizione della « popolazione a rischio » (target population) nella programmazione della campagna di vaccinazione e organizzazione della sierosorveglianza periodica. Il programma si avvale della stretta collaborazione tra centro coordinante e strutture sanitarie periferiche (in primo luogo i Laboratori provinciali di igiene e profilassi) per la standardizzazione multicentrica delle metodiche di raccolta e di analisi dei campioni e per la pianificazione delle indagini sieroepidemiologiche. Sono state portate a termine: a) l'indagine conoscitiva condotta sulla base dei dati ISTAT, pubblicati e non, relativi alle notificazioni e alla mortalità; su tale base è stata valutata la sottostima che influenza mediamente le notificazioni e che è risultata pari almeno ad un fattore 10 (significativamente correlato alle condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche delle province), tenendo conto del quale è stata calcolata la curva dello stato immunitario della popolazione, confermata da due precampionamenti; su tali basi è stato definito il campionamento stratificato per gruppi di età proposto per l'indagine; b) la standardizzazione delle metodiche di analisi sierologica, nel corso della quale è stato anche svolto addestramento sulle tecniche sierologiche del personale dei centri cooperanti; c) l'analisi di oltre 1.500 sieri della provincia di Roma i cui risultati, oltre a confermare ulteriormente la validità delle ipotesi di lavoro, hanno messo in evidenza differenze non trascurabili sull'età di massima incidenza rispetto agli altri paesi industrializzati.

6) *Influenza*. I rilievi sierologici tendenti al rilevamento dello stato immunitario della popolazione nei periodi interepidemici, associati all'isolamento e caratterizzazione antigenica del virus influenzale nelle fasi epidemiche, permettono: a) di identificare i soggetti suscettibili, anche allo scopo di una corretta applicazione della profilassi vaccinale; b) di prevedere le possibili variazioni antigeniche legate alla sopravvivenza del virus, in relazione all'entità della sua circolazione, anche per la definizione della composizione dei vaccini.

In tale quadro è stata compiuta una indagine sierologica sullo stato immunitario di un campione della popolazione romana (oltre 1.000 sieri) con lo scopo di rilevare la presenza di anticorpi contro il ceppo influenzale A Victoria/3/75, responsabile dei casi di influenza verificatisi nella stagione 1976/77. Dai dati ricavati da questa indagine si è dedotto che la protezione anticorporale verso tale ceppo ha raggiunto percentuali (22 per cento) tali da non poter ancora ostacolare la diffusione di questo *virus* nella popolazione. Inoltre è stato rilevato che la classe di età più protetta verso il *virus* A Victoria è quella compresa tra 0-20 anni mentre la meno protetta risulta quella tra i 40-60 anni.

7) *Infezioni da arbovirus*. Sono proseguite le ricerche sulla diffusione degli *arbovirus* in alcune zone dell'Italia. Le infezioni da *arbovirus* nelle zone temperate, pur presentandosi in casi sporadici, rappresentano un problema da non trascurare.

Sono state condotte indagini sierologiche, in relazione alla presenza in Toscana del *virus* TBE, probabile agente eziologico di alcuni casi di encefalite, condotte in collaborazione con la Clinica delle Malattie nervose e mentali dell'Università di Firenze, per la ricerca di anticorpi nella popolazione sana (200 sieri), negli ovini pascolanti nella zona (60 sieri) e in micromammiferi selvatici (100 sieri). Sono stati trovati anticorpi in ovini e roditori selvatici, il che ha permesso di localizzare la probabile zona di azione del *virus*, nella quale si intende intervenire per la raccolta di vettori e di animali serbatoio per l'isolamento virale.

Analoghi studi sono stati condotti nella popolazione (in diversi gruppi di età) relativi alla circolazione del *virus* Phl. 3 (isolato nel 1971); circa il 25 per cento dei sieri sono risultati positivi. È stata, inoltre, messa in evidenza la patogenicità sperimentale nella scimmia a carico del sistema nervoso centrale.

Nel campo delle *malattie parassitarie* dell'uomo, le ricerche sono state indirizzate sia sugli agenti eziologici delle malattie stesse che sui loro vettori, e riguardano:

1) *Malaria*. Sono stati condotti studi, impiegando come modello l'infezione del ratto da *Plasmodium berghei*, sulla regolazione genetica della resistenza alla infezione nei ratti precedentemente vaccinati con parassiti irradiati.

Sono stati studiati anche i vettori della malaria, le zanzare del genere *Anopheles*; lo studio dei cromosomi, ai fini della loro classificazione, ha riguardato anche l'analisi di differenze genetiche intraspecifiche e del loro significato adattivo. Sono state in particolare osservate relazioni esistenti tra polimorfismo cromosomico e variazioni di comportamento capaci di influenzare la probabilità di contatto con pareti trattate con

insetticidi e la capacità di trasmettere la malaria. Tali ricerche sono state eseguite su popolazioni del complesso *Anopheles gambiae* in Africa e di *Anopheles superpictus* in diverse zone dell'Italia meridionale.

2) *Leishmaniosi*. L'indagine sulla leishmaniosi, malattia che nelle sue due forme, viscerale e cutanea, è ancora molto diffusa nel nostro Paese, ha condotto all'isolamento, per la prima volta in Italia, di ceppi di *Leishmania* selvatici (dal ratto e dalla volpe) provenienti da un tipico focolaio di leishmaniosi (Grossetano). Questi studi, che fanno sospettare l'esistenza di serbatoi naturali della malattia sono stati condotti parallelamente a ricerche sulla diffusione della leishmaniosi viscerale nel cane, sia in Toscana che in provincia di Matera.

3) *Pediculosi*. Nel campo della diffusione di particolari parassiti, il programma sugli « Ectoparassiti dell'uomo e le parassitosi cutanee » ha lo scopo di acquisire, mediante indagini campionarie di popolazioni scolastiche, dati quantitativi sull'entità del fenomeno della recrudescenza della pediculosi del capo e della scabbia, sui fattori di rischio, sui meccanismi di infestazione, sulle modalità di impiego e sull'efficacia dei prodotti antiparassitari usati.

Nel 1977 sono state valutate le notificazioni di pediculosi del capo pervenute all'Ufficio di igiene di Roma negli ultimi tre anni, quindi, su tali basi, è stata considerata sufficiente l'indagine su un campione di 1.000 bambini delle scuole materne, elementari e medie da realizzare mediante un campionamento a molti stadi: sono state scelte a caso 10 circoscrizioni (50 per cento del totale) e al loro interno, sempre con procedura casuale, 3 scuole, una per ogni grado; quindi, con estrazioni random, in ogni scuola, sono state scelte classi che sono state esaminate in modo completo. L'indagine è consistita in una ispezione del capo e nella compilazione di una scheda.

In base ai dati raccolti, la prevalenza è risultata intorno all'8 per cento, con differenze significative di infestazione tra i diversi tipi di scuola (materna: 3,2 per cento; elementare: 10,5 per cento; media: 6,6 per cento); non sono state osservate differenze significative tra maschi e femmine. Infine l'indagine ha permesso di verificare una buona rispondenza delle strutture coinvolte e in primo luogo dei medici scolastici e del corpo insegnante.

Nel campo della *sanità veterinaria* le ricerche sono state soprattutto indirizzate alle zoonosi sia per ciò che riguarda la diagnostica che la profilassi.

Per la *diagnostica* al microscopio elettronico è stata utilizzata una metodica semplificata consistente nella lisi delle cellule su cui coltiva il *virus* e successiva osservazione mediante colorazione negativa; in collaborazione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio è stata ricercata l'incidenza di infezioni virali nel bovino (1.053 capi saggiati) da *virus* parainfluenza (P13) rinotracheite (IBR) e malattia delle mucose (BVD) che ha permesso di constatare l'enorme diffusione di queste virosi particolarmente della parainfluenza (76 per cento di positività); ugualmente la ricerca di anticorpi da *Brucella canis* nei cani di Roma, ha rivelato la possibilità di diffusione di tale zoonosi tramite il cane, fatto fino ad ora accertato solo in Russia e Germania; prove comparative, organizzate in ambito CEE sulla risposta anticorpale rivelabile con l'anti-

gene tamponato (Rose Bengale Plate Test) nella brucellosi bovina, hanno permesso di convalidare l'attendibilità del metodo.

Per la *profilassi*, in collaborazione con i Paesi Comunitari aderenti alla Farmacopea Europea, sono state condotte ricerche sulla resistenza allo *shock* termico di alcuni vaccini virali liofilizzati, prove che hanno permesso di chiarire alcuni insuccessi vaccinali ed una più corretta esecuzione dei controlli di efficacia su tali vaccini; ugualmente nel campo della profilassi antiaftosa sono state eseguite ricerche sulla risposta immunitaria al vaccino associato ad adiuvanti diversi ed in tempi diversi; per la profilassi della morva sono state eseguite le prime esperienze per la messa a punto di una produzione di malleina *standard* in analogia a quanto si fa per le tuberculine.

Nell'ambito della *patologia non infettiva* sono state sviluppate ricerche nei seguenti settori:

1) *Emoglobinopatie e talassemie*. La β -talassemia riveste una importanza sanitaria e sociale assai rilevante per il nostro Paese, specialmente nel Polesine, in Sardegna e nelle regioni meridionali dove la frequenza può raggiungere anche punte del 30 per cento. Mentre i semplici portatori di β -talassemia manifestano una sintomatologia clinica assai modesta (lieve anemia), i portatori omozigoti di questa malattia manifestano una sintomatologia clinica di estrema gravità (morbo di Cooley). Nonostante i recenti nuovi approcci terapeutici (trasfusioni con somministrazione di chelanti del ferro) questa condizione rimane letale o subletale e costituisce, fra l'altro, un grave onere sociale. Anche alcune emoglobine patologiche (per esempio l'emoglobina S) danno luogo a manifestazioni cliniche rilevanti.

Tenuto conto dell'incidenza di queste malattie ereditarie, viene svolta da parecchi anni attività di ricerca nel settore con particolare riguardo alla messa a punto, valutazione e standardizzazione di metodiche adatte alla identificazione rapida delle coppie a rischio, effettuando anche attività promozionale e di addestramento. Nello studio dei rapporti fra struttura e funzione di varianti patologiche dell'emoglobina umana, sono state caratterizzate le seguenti nuove varianti: Hb Gavello, Hb A₂ Adria, Hb Legnano; è stato inoltre studiato il polimorfismo genetico di aplotipi della catena α dell'emoglobina A in una popolazione calabrese portatrice di Hb J Norfolk e Hb Oxford ed il numero dei geni per la catena α in una famiglia calabrese portatrice anch'essa di Hb Norfolk. Nello studio delle sindromi talassemiche sono state studiate in particolare le interazioni fra la β -talassemia ed alcune varianti strutturali della catena α (Hb J Paris ed O Indonesia) e tra β -talassemia ed Hb A₂ Adria che ha permesso di chiarire la natura dell'aumento del livello percentuale di Hb A₂ nei soggetti β -talassemici (effetto cistrans rispetto al determinante della β -talassemia).

2) *Malattie congenite del metabolismo degli amminoacidi*. Sono anche queste malattie ereditarie, che nell'ultimo decennio hanno assunto rilievo nel campo della medicina e sanità pubblica. Per queste malattie l'intervento medico-sociale non può essere di tipo preventivo; infatti il controllo delle malattie avviene principalmente attraverso gli « screening » neonatali o quelli selettivi sulle popolazioni a rischio.

È stata condotta una indagine pilota per lo « screening » neonatale delle amminoacidopatie, in collaborazione con l'Istituto di Puericoltura dell'Università di Roma, esaminando il plasma di circa 1.500 neonati. Sono stati riscontrati tre casi di tirosinemia transitoria ed un caso di elevazione di istidina. Nell'ambito del programma, sono stati studiati alcuni gruppi familiari per la caratterizzazione del tipo genetico della cistinuria.

3) *Alterazioni congenite ed acquisite dell'assetto enzimatico e del metabolismo eritrocitario.* Sono stati condotti studi sulle alterazioni enzimatiche congenite ed acquisite del metabolismo eritrocitario con particolare riferimento alle anemie diseritropoietiche e agli stati leucemici e preleucemici. Sono stati standardizzati i relativi metodi diagnostici ed è stata studiata la distribuzione dei valori della piruvato chinasi in un campione di popolazione italiana. In un gruppo familiare è stata messa in evidenza e studiata una piruvato chinasi mutante.

4) *Coagulopatie congenite ed acquisite.* I meccanismi che determinano le situazioni di ipo- e ipercoagulabilità nelle differenti condizioni patologiche non sono a tutt'oggi completamente conosciuti ed i metodi diagnostici sono spesso basati su *test* empirici non correlati con l'effettivo comportamento emostatico *in vivo*. L'attività svolta ha riguardato la standardizzazione delle principali tecniche di esplorazione dell'emostasi e la determinazione dei valori di riferimento in Italia. È stato anche condotto un controllo di qualità interlaboratorio per il dosaggio degli inibitori insorgenti in seguito a terapia sostitutiva negli emofilici. È stato inoltre effettuato uno studio di caratterizzazione biochimica e funzionale del fattore VII e delle varianti genetiche ed è stato preparato un anticorpo specifico contro tale fattore.

5) *Enteropatia glutine-dipendente (morbo celiaco).* Sebbene il grano e i suoi derivati siano da migliaia di anni tra i principali costituenti della dieta dell'uomo, è ben noto che proteine e peptidi derivati da queste proteine del grano possono indurre effetti dannosi nell'uomo in circostanze particolari. Una rilevante condizione tipica a tale riguardo è la malattia celiaca, che è appunto definita come enteropatia indotta da glutine. La malattia celiaca è una malattia ad elevata frequenza (si considera che possa colpire circa 1 soggetto ogni 1.000 nati), la cui frequenza nell'area italiana ed in particolare nel Sud Italia sembra essere ancora più elevata, sulla base di osservazioni preliminari e non ancora sistematiche, condotte nella Clinica Pediatrica della II Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli. La malattia consiste in una condizione di atrofia subtotale della mucosa intestinale, con malassorbimento e quindi malnutrizione del bambino, insorgente a distanza variabile, di solito dopo pochi mesi, dalla introduzione del glutine nella dieta. Si è cercato di definire, attraverso numerosi studi, quale sia la proteina o quali siano le proteine del grano che sono responsabili del danno alla mucosa intestinale del soggetto celiaco.

Al momento attuale, l'identificazione della proteina tossica nella malattia celiaca non è ancora stata realizzata; esperimenti preliminari condotti in collaborazione con la Clinica Pediatrica della II Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli hanno dimostrato che le albumine di grano non sono tossiche nella malattia celiaca.

Nel 1977 sono state svolte ricerche con il test *in vitro* dell'intestino di feto di ratto in sviluppo.

Tali ricerche hanno dimostrato che un digesto peptico-triptico-pancreatico di una preparazione grezza di gliadine da frumento esaploide ottenuto in condizioni sperimentali che simulano la digestione delle proteine *in vivo*, e una delle sue sottofrazioni, ottenuta per cromatografia a scambio ionico del digesto totale, sono molto attivi nell'inibire lo sviluppo *in vitro* e la morfogenesi del tenue di feto di ratto di 17-18 giorni, mentre essi sono innocui per la coltura del digiuno di feto al 21° giorno di vita intrauterina. La specificità dell'effetto tossico viene dimostrata dal fatto che diverse albumine di grano e diverse frazioni gliadiniche, testate *in vitro* sull'intestino di feto al 17° giorno di gravidanza, si sono rivelate non tossiche: fra tutte le proteine testate, soltanto una frazione gliadinica (indicata come α 10 gliadina dal suo pattern di mobilità elettroforetica) mostra un effetto tossico marcato. Inoltre, è stato dimostrato che i frumenti diploidi e tetraploidi, a differenza di quelli esaploidi, non contengono tali frazioni tossiche. Ciò suggerisce che solo i frumenti esaploidi (generalmente utilizzati per la panificazione) potrebbero essere tossici per quanti sono affetti da morbo celiaco, mentre i frumenti tetraploidi (generalmente utilizzati per la pastificazione) potrebbero essere innocui. Tale ipotesi è attualmente al vaglio di ulteriori ricerche.

6) *Prevenzione primaria delle cardiopatie.* Il programma di « Prevenzione primaria delle cardiopatie » si inserisce nell'ambito degli studi epidemiologici condotti in tutto il mondo nel campo delle cardiopatie coronariche allo scopo di verificare se i livelli medi di alcuni fattori di rischio possono essere modificati e se tali eventuali cambiamenti si accompagnano ad una riduzione dell'incidenza della malattia.

La prima articolazione del programma, rivolta alla corretta selezione dei cosiddetti soggetti ad alto rischio in relazione a più fattori, si propone di ottimizzare un modello per la predizione del rischio coronarico; tale ricerca utilizza i dati del « Seven Country Study ».

Lo studio ha riguardato la messa a punto e applicazione di una metodologia per la riduzione del numero dei fattori di rischio da usare per la stima multivariata del rischio coronarico, e delle tecniche di individuazione degli individui ad alto rischio.

La seconda ricerca, relativa a un progetto di intervento sui gruppi lavorativi, e precisamente al « Progetto Romano di prevenzione della Cardiopatia coronarica », sezione italiana del « WHO European Multifactor Preventive Trial of Ischaemic Heart Disease », in cui l'Istituto interviene a livello del Comitato di controllo e supervisione e del Gruppo di coordinamento, ha lo scopo di contribuire a stabilire se le modificazioni artificialmente indotte di alcuni fattori di rischio siano seguite da una riduzione di incidenza della cardiopatia coronarica e di altre complicanze dell'arteriosclerosi. Completato il quarto anno di attività del progetto sono stati effettuati il terzo « screening », il monitoraggio degli eventi morbosi del secondo anno, la prosecuzione dell'attività di intervento preventivo, l'analisi della distribuzione dei fattori di rischio coronarico nelle popolazioni annotate, e l'analisi della prevenzione della cardio-

patia coronarica all'esame iniziale. Si sta seguendo e valutando l'evoluzione dei gruppi di popolazione studiati oltre alla prosecuzione dell'intervento preventivo.

Per quanto riguarda l'obiettivo della diminuzione del livello dei fattori di rischio, i dati relativi all'ultimo « screening » dei gruppi a trattamento per cui sia possibile il confronto con i gruppi di controllo mostrano delle riduzioni medie rispetto a questi ultimi di circa il 4 per cento per il colesterolo, il 4 per cento per la pressione, il 10 per cento per il fumo, e complessivamente del 20 per cento per il rischio globale. Tali riduzioni vanno considerate di un certo interesse in quanto generalmente superiori a quelle osservate negli altri Paesi europei nell'ambito dello stesso progetto.

7) *Metallo-proteine come indicatori biologici di stati morbosi.* La ricerca riguarda lo studio della concentrazione dei complessi sieroproteine-metalli paramagnetici in stati patologici che influenzano il trasporto del ferro mediante la risonanza di spin elettronico ed è consistita nella messa a punto di un metodo che permette di misurare in modo diretto nel sangue la concentrazione di due sieroproteine, la ceruloplasmina e la transferrina. Tale metodo permette anche di avere informazioni sul ruolo fisiologico di queste sieroproteine.

Le ricerche sono svolte in collaborazione con la II Clinica Medica dell'Università di Roma e l'Istituto di Fisica e di Patologia generale dell'Università di Palermo. I principali risultati ottenuti finora possono essere così riassunti: a) determinazione dell'evoluzione dinamica della ceruloplasmina e della transferrina nell'infarto del miocardio; b) studio dello spettro EPR del siero del morbo di Cooley; c) studio della emosiderosi polmonare idiopatica; d) risultati preliminari sul morbo di Wilson.

Nel campo dell'*immunochimica* le ricerche effettuate riguardano:

1) *Studi immunochimici sulla echinococcosi umana.* Questo programma, svolto con il contributo finanziario dell'OMS, e del CNR, è stato rivolto essenzialmente all'isolamento di antigeni di *Echinococcus granulosus*, alla loro caratterizzazione chimica ed immunochimica ed al loro impiego per la diagnostica sierologica della idatidosi umana. I risultati ottenuti si possono riassumere nell'isolamento e purificazione di due antigeni lipoproteici (denominati A e B) e di un antigene polisaccaridico, nonché nella messa a punto di una nuova tecnica di immunodiffusione in gel di agarosio, e di una tecnica immunoenzimatica (ELISA) a scopo diagnostico.

2) *Rapporto tra struttura molecolare e proprietà immunologiche di polisaccaridi.* Questa ricerca si propone di approfondire i meccanismi molecolari che regolano l'interazione di polisaccaridi con immunoglobuline specifiche sia in soluzione (anticorpi isolati da siero nel corso della risposta umorale) sia *in vivo* (recettori immunoglobulinici di linfociti B).

Sono stati avviati studi su sistemi modello destrano-antidestrano mediante tecniche immunochimiche e di risonanza magnetica (RMN); si è verificata in particolare la possibilità di coniugare sistemi liposomali con

stearoildestrani e di utilizzare tali sistemi come modelli per studiare le proprietà immunogeniche delle catene polisaccaridiche su membrane.

Nel settore della *biologia molecolare* sono state condotte ricerche nel campo delle membrane, degli acidi nucleici e nucleoproteine, e dei *virus*.

1) *Membrane*. Il loro studio assume aspetti di particolare rilevanza per il ruolo che esse svolgono come mediatori dei processi di interazione cellula-cellula e cellula-ambiente. Sono stati scelti alcuni modelli sperimentali a complessità crescente per quanto riguarda il tipo dei componenti ed il grado di organizzazione strutturale: da membrane modello ottenute utilizzando alcuni costituenti lipidici, a membrane di microorganismi, a membrane di cellule di organismi superiori (eritrociti e linfociti). Tale scelta ha consentito essenzialmente: *a*) lo studio in membrane modello della struttura dei fosfolipidi e dei meccanismi litici mediati da antibiotici polienici, mediante l'impiego di tecniche biochimiche, di risonanza magnetica nucleare e di diffrazione neutronica; *b*) la definizione delle modificazioni strutturali indotte in membrane batteriche dalla carenza di cationi bivalenti, attraverso l'utilizzazione di tecniche di microscopia elettronica; *c*) la caratterizzazione biochimica e ultrastrutturale dei costituenti principali delle membrane degli eritrociti e dei linfociti, con particolare riguardo ad alcuni processi di interazione cellula-cellula quali l'adesione e/o l'aggregazione di eritrociti mediata da polisaccaridi e la formazione di « rosette » tra linfociti umani ed emazie di montone.

2) *Acidi nucleici e nucleoproteine*. Sono stati affrontati aspetti più prettamente strutturali per gli acidi nucleici isolati e nella loro interazione con proteine, ed aspetti riguardanti invece la funzione degli acidi nucleici, in particolare nei meccanismi di regolazione implicati nel differenziamento cellulare.

3) *DNA*. Continuando una serie di ricerche sui rapporti tra proprietà chimico-fisiche esibite dal DNA *in vitro* e le proprietà *in vivo*, è stato affrontato il problema posto dalla rigidità del DNA in soluzione a fronte dell'elevato ripiegamento cui è sottoposta la stessa molecola nelle strutture virali e nei cromosomi. È stato elaborato un metodo originale per la caratterizzazione della rigidità del DNA tramite l'analisi delle immagini ottenute al microscopio elettronico. Il metodo, che fornisce una stima assoluta del parametro di rigidità, si presta allo studio dei fattori chimici e fisici che possono influire sulla flessibilità del DNA, favorendone il ripiegamento in strutture compatte.

4) *Nucleosomi*. Studi strutturali su nucleosomi isolati da cromatina di cellule eucariotiche sono stati compiuti mediante tecniche di RMN. Questi studi tendono a chiarire la struttura della cromatina a livello della organizzazione molecolare del DNA e delle proteine istoniche ad esso associate. In particolare, studi di RMN del fosforo hanno indicato che nei nucleosomi il DNA è capace di assumere diversi stati conformazionali. Questo risultato può spiegare l'elevata capacità di ripiegamento del DNA intorno al « core » istonico. Sempre in relazione all'interazione tra acidi nucleici e proteine ad essi associate, sono stati compiuti studi

strutturali sui ribosomi batterici. Tali studi hanno riguardato in particolare il confronto tra la struttura secondaria posseduta dall'RNA ribosomiale isolato e quella posseduta dallo stesso RNA *in situ*, tramite un'analisi particolarmente sensibile delle proprietà di assorbimento in UV, nonché l'effetto dell'ambiente ionico (in particolare ioni Mg^{+2}) sulle strutture secondarie così rivelate.

5) *Differenziamento cellulare.* Per quanto riguarda gli aspetti funzionali dei meccanismi di regolazione implicati nel differenziamento cellulare, è stata compiuta una serie di studi usando come modello la serie eritropoietica di un anfibio (*Triturus carnifex*) che presenta, dopo anemizzazione, popolazioni di cellule rosse nei vari stadi del differenziamento in modo notevolmente sincronizzato. In questo sistema si è potuto mettere in evidenza come la biosintesi della globina sia presente fin dai primissimi stadi, mentre la biosintesi delle proteine di membrana procede in modo asincrono durante la maturazione. Lo studio delle globine del Tritone ha rivelato inoltre come il gene strutturale che presiede, in questo organismo, alla sintesi della globina, non sia una unità costante: esso infatti produce una globina più pesante di quella degli altri animali. Questo risultato, alla luce degli esperimenti che rivelano la struttura discontinua del gene della globina, ne dà una conferma a livello della traduzione.

6) *Virus batterici.* Nell'ambito degli studi sui virus è stato utilizzato come modello sperimentale il sistema batteriofago G - *Bacillus megatherium*, sul quale sono state condotte ricerche relative al ruolo degli ioni bivalenti nell'interazione tra virus e cellula ospite; si è definita in particolare l'influenza degli ioni magnesio, calcio e manganese sulla velocità di adsorbimento del virus. Dello stesso virus batterico G, isolato in Istituto alcuni anni fa e dotato di caratteristiche dimensionali, strutturali e chimico-fisiche insolite, è stato inoltre completato lo studio ultrastrutturale ricorrendo alle più aggiornate tecniche di microscopia elettronica ad alta risoluzione.

Nel settore delle *tecnologie biomediche* sono state condotte attività di ricerca nell'ambito dei seguenti campi:

1) *Oggettivazione di misure in oftalmologia.* È stato messo a punto un sistema televisivo per l'analisi fluoroangiografica della circolazione retinica. Tale metodo è attualmente impiegato per studi sulla patologia della circolazione retinica e sui tempi di circolazione retinica presso la Clinica oculistica dell'Università di Modena.

2) *Rilevazione di parametri di interesse fisiopatologico.* Scopo principale di questo programma è quello di prelevare i dati biomedici di interesse perturbando il meno possibile le condizioni fisiche e psichiche del soggetto. Sono stati realizzati due prototipi di radiosonda, per il prelievo della pressione endocranica, di tipo passivo energizzato dall'esterno mediante un accoppiamento elettromagnetico a R.F. ed un sistema di ricezione ed elaborazione per la codifica e la presentazione dell'informazione.

Tali prototipi sono stati consegnati alla Clinica neurochirurgica dell'Università di Siena per la sperimentazione.

SETTORE FARMACI

Ai fini della valutazione delle proprietà farmacologiche e tossicologiche dei prodotti farmaceutici e di una valutazione più ampia degli effetti sull'organismo umano dei farmaci in relazione alle modificazioni metaboliche che i farmaci stessi subiscono nell'organismo o alle condizioni fisiopatologiche, l'Istituto svolge ricerche chimiche e chimico-fisiche sulle proprietà e sulla struttura dei farmaci e sulla messa a punto e standardizzazione delle metodiche di analisi. Svolge anche indagini sugli aspetti sanitari dell'uso dei farmaci, con particolare riguardo alla farmacocinetica, agli aspetti collaterali e tossici, ai fenomeni di interazione tra medicinali.

Nel campo *chimico-farmaceutico* l'attività di ricerca può essere così suddivisa:

1) *Studio di nuove metodologie ed elaborazione di nuove tecniche per l'analisi di composti di interesse farmaceutico.* L'applicazione di diverse tecniche cromatografiche (alcune delle quali abbinate alla spettrometria di massa) ha permesso la soluzione di problemi analitici nel campo dei corticosteroidi, degli allucinogeni, dei farmaci di origine vegetale.

Nel campo dei corticosteroidi è stato messo a punto uno studio riguardante l'analisi di preparazione per uso dermico di corticosteroidi in forme farmaceutiche complesse mediante cromatografia liquida ad alta pressione ed è stata completata una nota sulla ricerca del dietilstilbestrolo, dienestrolo, esestrolo liberi ed esterificati nei tessuti animali al livello di 1 ppm.

Nel campo dei prodotti allucinogeni sono stati messi a punto metodi pratici per consentire il riconoscimento del tetraidrocannabinolo (THC) in campioni di *Cannabis indica* con particolare attenzione alla distinzione fra *Cannabis indica* e non *indica*.

Nel campo dei farmaci di origine vegetale è stato messo a punto un nuovo metodo GLC per la determinazione della Reserpina e della Rescinnamina.

2) *Studio di interazioni di farmaci con sistemi biologici e loro modelli: biodisponibilità, assorbimento, meccanismi di azione e metabolismo.* I risultati di una prima serie di ricerche sono stati utilizzati per proporre l'inserimento nella Farmacopea Ufficiale e nella Farmacopea Europea del saggio « Tempo di dissoluzione » quale criterio di valutazione della biodisponibilità e della bioequivalenza delle preparazioni orali di Digossina in compresse.

3) *Ricerche chimiche e chimico-fisiche sulle proprietà e sulla struttura di composti di interesse farmaceutico: relazione fra attività biologica e struttura chimica; interazioni molecolari fra farmaci.* Sono state eseguite diverse ricerche tendenti a fornire elementi atti a valutare l'influenza delle proprietà chimico-fisiche e della struttura sterica ed elettronica sull'attività biologica di composti ad attività terapeutica.

In particolare: *a)* sono state sintetizzate alcune *cis-* e *trans-2*-alchil-3-(idrossiaril)-piperidine ad attività narcotica antagonista sostituite all'azoto, e si è riscontrato che con opportuni N-sostituenti i prodotti si comportano come puri potenti antagonisti della morfina, che la serie *trans-* è più attiva della serie *cis-*, e che lo spostamento della funzione fenolica da meta a para provoca una forte caduta dell'attività agonista; *b)* è stato concluso uno studio sulla racemizzazione e sulla separazione dell'antipodo ottico non naturale della colchicina e sono state raffrontate le proprietà antimitotiche di alcune isochinoline polioossimetilate con quelle della colchicina usata quale *standard*, nessuna di esse risultando attiva; *c)* è stata valutata, da un punto di vista teorico, l'influenza che ha l'acqua di solvatazione sulla stabilizzazione della struttura tautomerica lattamica di idrossipiridine come modelli più complessi: le previsioni teoriche sull'equilibrio idrossipiridine-piridoni sono corrette come ordine di grandezza e coerenti con lo spostamento osservato sull'equilibrio tautomerico quando si passa dalla fase gassosa alla soluzione.

Nell'ambito degli studi su struttura e conformazione di sostanze naturali ad attività citotossica ed antitumorale, sono state esaminate 16 piante appartenenti al genere *Compositae* per l'isolamento dei lattoni sesquiterpenici. Inoltre, sono stati isolati nuovi alcaloidi bisbenzil-isochinolinici da curari e da *Menispermacee*.

Nel campo della *farmacologia* l'attività di ricerca può essere così suddivisa:

1) *Fisiopatologia e farmacologia cardiovascolare*. È stata messa a punto la registrazione di diversi parametri funzionali cardiaci e polmonari che hanno permesso una più precisa obiettivazione dell'attività cardiaca, dell'emodinamica polmonare e della funzionalità bronchiale al fine di definire i rapporti di reciproca interdipendenza. Nel corso delle indagini è stato dimostrato: *a)* il ruolo che l'aggregazione piastrinica gioca nei fenomeni di insufficienza cardiopolmonare del preparato cuore-polmoni di cavia, anche nel caso che questo sia perfuso con sangue normale; *b)* la possibilità di aggravare questi fenomeni con farmaci aggreganti e di prevenirla con farmaci antiaggreganti (indometacina).

In studi sull'adrenaleino-secrezione midollare è stata documentata l'azione non sempre sinergica di una scarica di adrenalina nei riguardi degli effetti ipertensivi arteriosi di una attivazione del nervo splanchnico. Se ne è dedotta l'impossibilità di valutare l'adrenaleino-secrezione midollare nell'animale *in toto* mediante registrazione della risposta ipertensiva arteriosa alla stimolazione splanchnica nei ratti intatti, medullectomizzati o spinali.

È stata inoltre esaminata l'influenza che diversi anestetici esercitano sull'azione ipertensiva della nicotina, in probabile rapporto con l'esistenza di una componente centrale nell'attività ipertensiva di questa sostanza. Anche l'azione β -stimolante della adrenalina appare largamente condizionata dai diversi tipi di anestesia: praticamente assente in anestesia con pentobarbital, discretamente evidente in anestesia con uretano e molto evidente in anestesia con estere.

2) *Neurofarmacologia e psicofarmacologia*. Uno studio degli effetti centrali di oligo e polipeptidi ha messo in evidenza effetti comportamen-

tali di sostanze a cui sono stati riconosciuti finora ruoli di altro tipo e soprattutto di regolazione endocrina. In particolare il MIF (Melanocyte Inhibiting Factor) potenzia in dosi piccolissime (frazioni di microgrammo) gli effetti comportamentali indotti dall'L-DOPA, specie se iniettato per via intracerebrale (0,1 pg), mentre il TRF (Tireotropine Release Factor) a dosi analoghe potenzia gli effetti comportamentali indotti dal 5-idrossitriptofano. È stato dimostrato, inoltre, che il pretrattamento con suprìride o con reserpina potenzia l'entità e la durata dei tremori indotti dalla somministrazione intracerebrale di TRF (10 µg/topo) mentre la clorpromazina ne potenzia l'attività motoria e il fenomeno della « coda alla Straub ». È stata, inoltre, portata a termine una indagine sugli effetti del clomifene, di ormoni maschili e femminili e di antiormoni sulla risposta comportamentale all'L-DOPA nei topi. Il clomifene a dosi di 2-3 mg/kg potenzia la risposta; gli ormoni maschili a 10-20 mg/kg, gli ormoni femminili sono inattivi.

Un'altra ricerca ha riguardato i rapporti tra livelli dei neurotrasmettitori centrali e dei loro metaboliti e alterazioni del comportamento e dell'elettroencefalogramma dopo somministrazione di farmaci gabaergici e neurolettici. Sono stati identificati gli effetti elettroencefalografici del baclofen e del gammaidrossibutirrato di Na nel ratto e nel coniglio.

Uno studio comportamentale, EEG, e biochimico dell'encefalopatia epatica eseguito nei ratti ha messo in evidenza che non vi è nessuna differenza significativa nei tracciati EEG di ratti portatori di shunt portacava e ratti controllo, fino a 40 giorni dall'intervento. Dal punto di vista comportamentale i ratti shuntati presentano una maggiore inerzia, torpidezza e minore reattività agli stimoli esterni. I livelli di aminoacidi, misurati in 7 diverse zone cerebrali (bulbo-ponte, cervelletto, corpi striati, sistema limbico, talamo-ipotalamo, resto del cervello) a 40 giorni dall'operazione, sono profondamente alterati. In particolare sono aumentati (fino al 200 per cento): triptofano, tirosina, fenil-alanina, glutamina, mentre sono diminuiti: lisina, taurina, arginina e acido aspartico. Le variazioni dei livelli plasmatici di aminoacidi corrispondono solo parzialmente a quelle osservate nel cervello.

Un altro programma ha lo scopo di mettere a punto una metodica di valutazione e classificazione dei farmaci ad azione sul sistema nervoso attraverso lo studio dei loro effetti sull'attività elettrica cerebrale con l'elaborazione automatica dei dati ad applicazione di modelli di classificazione statistica. Con tali metodiche sono in corso studi sui pesticidi organofosforici e altre sostanze ad azione anticolinesterasica. È stata individuata la minima dose di metil-parathion che induce cambiamenti significativi nello spettro di potenza dell'EEG del topo (0,25 mg/kg per os, corrispondente a circa 1 per cento della DL₅₀). La fisostigmina, invece, solo se somministrata a dosi molto elevate (0,1-0,2 mg/kg i.p., corrispondenti a circa il 10-20 per cento della DL₅₀) induce effetti chiaramente apprezzabili sullo spettro di potenza, che consistono in una diminuzione di potenza delle bande di frequenza da 7,5 a 40 Hz, nonché della potenza totale. Mediante l'analisi di correlazione e l'analisi della varianza delle frequenze spettrali dell'EEG, sono state individuate le bande di frequenza più caratteristiche per la discriminazione dei tre stati (veglia, sonno, EEG da atropina). È risultata in tal modo evidente la netta separazione tra l'EEG

durante il sonno lento e l'EEG dopo trattamento con atropina, stati altrimenti non distinguibili tra di loro con le tecniche tradizionali.

L'azione dell'LSD 25 sul tracciato elettrico cerebrale, già studiata precedentemente con i metodi tradizionali, è stata rianalizzata elaborando i dati al computer, con particolare riguardo al tracciato registrato dall'ippocampo. Il farmaco induce un effetto bifasico consistente in una fase di depressione delle onde theta, seguite da una fase più prolungata di aumento di voltaggio e di frequenza del tracciato. Sono stati identificati 6 fattori canonici attraverso i quali si può spiegare circa il 90-96 per cento delle varianze contenute nello spettro di potenza EEG, e quindi si può descrivere con grande approssimazione il complesso di cambiamenti indotti dall'LSD nello spettro di potenza.

3) *Psicofarmacologia.* Una prima serie di esperienze a carattere preliminare sulla attività spontanea nel topo ha consentito di mettere a punto i paradigmi maggiormente utili per l'analisi degli effetti del cambiamento di stato sull'abituazione, ai fini di una fase successiva della sperimentazione sui fenomeni di dipendenza dallo stato. I risultati di queste esperienze suggeriscono l'esistenza di notevoli differenze entro gruppi di prodotti « stimolanti » (anfetamina, scopolamina) e entro gruppi di prodotti « deprimenti » (clorpromazina, clordiazepossido), riguardo alla presenza o assenza di fenomeni di « rimbalzo » dei livelli di attività spontanea (disabituazione) dopo la sospensione del trattamento.

4) *Farmacologia biochimica.* Sono state studiate le interazioni tra sostanze ad azione anticolinesterasica (composti organofosforici, carbammati) e neurolettici, in relazione ai profili di inibizione degli isoenzimi dell'acetilcolinesterasi specifica e non specifica cerebrale nel ratto. I primi risultati ottenuti riguardano la combinazione fisostigmina (0,5 mg/kg i.p.) e aloperidolo (1, 2,5 e 5,0 mg/kg), che non dà luogo al potenziamento dell'inibizione delle colinesterasi cerebrali. L'alooperidolo si differenzia pertanto da un altro neurolettico, la clorpromazina, che in una precedente indagine era risultata attiva.

SETTORE ALIMENTI

Nel settore degli *alimenti* l'Istituto svolge ricerche in relazione all'interazione fra costituenti naturali degli alimenti e additivi, adiuvanti tecnologici e contaminanti comunque presenti negli alimenti, con particolare riguardo alla formazione di sostanze nocive. Svolge anche ricerche nel campo della biochimica della nutrizione in relazione alla risposta metabolica in condizioni normali e patologiche.

L'attività si è articolata nelle seguenti ricerche:

1) *Inibitori proteici dell'alfa amilasi.* Sono in corso ricerche in collaborazione con l'Università di Napoli che hanno consentito di dimostrare la presenza nella cariossida di frumento e di altre *Triticinae* di diverse proteine idrosolubili capaci di inibire numerose alfa-amilasi. Queste proteine rappresentano la maggior parte delle albumine e costitui-

scono tre principali famiglie di iso-inibitori differenti per peso molecolare e specificità di azione, ma correlate strutturalmente. Nell'ambito di ciascuna famiglia i componenti, alcuni dei quali sono stati purificati e caratterizzati, hanno strutture molto simili pur differendo nella composizione amminoacidica. Gli inibitori in questione manifestano la loro azione sull'alfa-amilasi anche *in vivo*, come mostra il fatto che la somministrazione orale insieme ad un carico di amido produce nell'uomo, nel ratto, nel cane e nel pollo alterazioni nei livelli di glicemia ed insulinemia postprandiali e che la somministrazione a pulcini di inibitori gastro-resistenti produce rallentamento della crescita, ipertrofia ed iperplasia pancreatica, e manifestazioni degenerative a livello del pancreas.

2) *Composizione chimica — aspetti biochimici nutrizionali.* È stata studiata la frazione lipidica delle bioproteine, caratterizzata dalla presenza di acidi grassi a numeri dispari di atomi di carbonio: è stata evidenziata l'influenza di tale frazione sullo sviluppo cerebrale in animali da esperimento. Sono stati messi a punto metodi analitici, chimici e microbiologici per gli accertamenti di carattere sanitario.

3) *Contaminazione degli alimenti.* È stata messa in evidenza l'entità della presenza di micotossine nelle farine conservate e le variazioni della carica microbica negli alimenti surgelati all'atto dello scongelamento; è stata studiata l'azione degli antifermantativi a livello della microflora intestinale con particolare riguardo alla interferenza dei paraossibenzoati sul « pool » di acido piruvico. Infine è stata evidenziata la presenza di termonucleasi stafilococciche anche in alimenti contaminati e successivamente sottoposti a trattamento termico.

4) *Materiali in contatto con gli alimenti.* È stato definito il metodo ufficiale per la rivelazione del cloruro di vinilidene monomero ed è stata espletata la rispettiva sperimentazione analitica sui vari tipi di materiali di imballaggio che possono contenerlo. È stato anche definito il metodo ufficiale per la rivelazione dell'acrilonitrile monomero ed è stata espletata la rispettiva sperimentazione analitica sui vari tipi di materie plastiche. È stato effettuato uno studio sperimentale sulle reti elastiche per arrosti, i cui risultati hanno portato a considerare improprio il loro uso a causa della decomposizione della rete elastica e della possibile liberazione di sostanze potenzialmente nocive.

SETTORE AMBIENTE

Nell'ambito dell'*ambiente* l'Istituto esplica attività di ricerca riguardo la identificazione e la valutazione degli effetti delle sostanze tossiche presenti nell'ambiente; svolge indagini nel campo dell'inquinamento ambientale, studiandone i riflessi sanitari, e mette a punto le relative metodologie di rilevamento; controlla la salubrità dell'ambiente di lavoro ed effettua ricerche relative alla problematica della protezione dei singoli e della popolazione dai rischi derivanti dall'uso di radiazioni ionizzanti e non ionizzanti in medicina, nell'industria e nella vita domestica.

Le ricerche sono così articolate:

1) *Pesticidi*. Nel quadro di un programma coordinato dalla CEE sono state saggiate le attività mutagene di circa 50 pesticidi appartenenti a diverse classi chimiche (organofosforici, carbammati e organoclorurati), utilizzando una serie di test basati sull'impiego di microorganismi (*Salmonella*, *Streptomyces* ed *Aspergillus*) che permette di evidenziare eventi genetici come le mutazioni puntiformi, la non disgiunzione ed il crossing-over » mitotico. Diciassette pesticidi appartenenti a tutte e tre le classi chimiche si sono rivelati mutageni. Per alcuni di essi (dichlorvos e suoi analoghi strutturali, diallate, triallate e sulfallate e loro analoghi strutturali) è stata trovata una correlazione tra struttura chimica e attività mutagena. Inoltre è stato messo a punto un metodo rapido e semplice basato sull'impiego di colture cellulari *in vitro* di *Nicotiana alata*, che permette di mettere in evidenza l'attività mutagena di eventuali intermedi del pesticida in esame, prodotti dal metabolismo vegetale. Si è così trovato che l'erbicida atrazina diventa mutageno solo dopo trasformazione metabolica da parte delle cellule di *Nicotiana*.

È in corso un'analisi dei meccanismi di neurotossicità dei pesticidi organofosforici in rapporto ai profili di inibizione degli isoenzimi della acetil-colinesterasi nel ratto. È stata condotta una serie di esperimenti per la standardizzazione della complessa metodologia per la separazione elettroforetica degli isoenzimi e una serie di esperimenti sull'andamento della intossicazione da diisopropilfluorofosfato determinando l'attività dell'acetil-colinesterasi del cervello *in toto* ed i profili isoenzimatici della frazione solubile. I risultati indicano che nelle prime ore dell'intossicazione (90 min - 3 ore) vi è un'inibizione di circa l'80 per cento dell'acetil-colinesterasi totale ripartita in modo non selettivo tra i tre isoenzimi presenti.

2) *Inquinamento atmosferico*. Sono continuati gli studi sistematici sulla qualità dell'aria in zone industriali ed urbane e sulle relative metodiche analitiche, nell'ambito di un programma decennale già iniziato nel 1976. In particolare sono stati identificati, in una via metropolitana, due diversi tipi di andamento giornaliero per il monossido di carbonio, gli idrocarburi reattivi e l'ossido nitrico e per i prodotti delle interazioni fotochimiche che interessano i due ultimi, e cioè per l'ozono ed il biossido di azoto, a seconda della stagione, estiva o invernale, con inversione del rapporto NO/NO₂ che diventa minore dell'unità con l'aumento dell'irraggiamento solare. La comune origine dei tre inquinanti primari nel traffico autoveicolare è stata dimostrata dai valori dei relativi coefficienti di correlazione calcolati per coppie degli inquinanti considerando diversi periodi dell'anno e diversi tempi di integrazione dei risultati analitici. Tali valori sono compresi tra 0,73 e 0,95. Anche per il piombo presente nell'aerosol, la elaborazione dei dati di rilevamento, in rapporto con le sorgenti urbane ed industriali, ha messo in evidenza la sua prevalente origine nelle combustioni dei motori ad accensione comandata.

3) *Polineuropatie*. Sono proseguite le ricerche tossicologiche sperimentali in rapporto con le polineuropatie nell'industria calzaturiera, studiando a livello istopatologico le alterazioni prodotte sul sistema nervoso centrale e periferico di ratti, in seguito a esposizioni per via

respiratoria a singoli componenti dei solventi più comunemente usati nei collanti. Con osservazioni al microscopio ottico ed elettronico è stata confermata l'osservazione di altri autori che l'esposizione a n-esano puro a determinate condizioni temporali e di concentrazione provoca la poli-neuropatia sperimentale nel ratto; i preparati ottenuti da ratti trattati con cicloesano invece non differivano dai controlli normali.

4) *Nuove metodologie.*

È stato messo a punto, in *Aspergillus*, un nuovo *test* quantitativo per la non disgiunzione, evento genetico tra i più deleteri per l'uomo (sindromi di Down, Patau, Turner, Klifter, ecc.). Questo *test*, che permette di costruire curve dose-effetto ed è stato calibrato con diversi agenti chimici mutageni, sarà utilizzato per lo « screening » di numerosi composti chimici con i quali l'uomo viene a contatto.

È stata completata (in collaborazione con l'Istituto di igiene dell'Università Cattolica del S. Cuore) la messa a punto di un metodo per il monitoraggio dell'attività delle colinesterasi ematiche in individui professionalmente esposti a insetticidi organofosforici. Questo metodo ha il vantaggio di determinare separatamente l'attività della acetil- e della butirril-colinesterasi pur impiegando microcampioni di sangue, ed è stato appositamente studiato per la sua applicazione a « screening » di massa.

5) *Metrologia delle radiazioni ionizzanti.* Scopo di questo programma è la standardizzazione dei metodi e degli strumenti di misura delle radiazioni ionizzanti. La necessità di una metrologia scientifica a livello nazionale nel campo delle radiazioni ionizzanti è stata riconosciuta attraverso le convenzioni che l'Istituto ed il CNEN hanno concluso nel 1977 con il CNR e con l'Istituto Elettrotecnico Nazionale Galileo Ferraris (IENGF). Sotto gli auspici della Commissione di Metrologia, l'Istituto ed il CNEN provvederanno a coordinare le attività nel campo sul territorio nazionale, attraverso l'istituzione di un servizio nazionale di taratura.

È proseguita la metrologia delle radiazioni X e γ con l'aggiornamento della strumentazione relativa alle camere *standard* di bassa e media energia. La camera *standard* di media energia, progettata e costruita in sede, è stata confrontata con l'analogo campione BIPM a Parigi. I risultati del confronto mostrano un accordo tra BIPM e l'Istituto dell'ordine del 3 per mille nella definizione del Roentgen.

Le ricerche di base effettuate nell'ambito della *fisica nucleare e subnucleare* e della *struttura della materia* devono essere intese come la risposta metodologica alla richiesta di una continua e approfondita attività di studio ed aggiornamento nel campo degli apparati di rivelazione e misura delle radiazioni elettromagnetiche e corpuscolari. Tali ricerche riguardano:

1) *Interazione delle particelle subnucleari.* Questo programma è costituito da una serie di ricerche di base nel campo della fisica nucleare e subnucleare. Tali ricerche sono svolte in collaborazione e nell'ambito della Sezione Sanità dell'INFN:

a) Ricerche di fisica dei nuclei. Scopo della ricerca è indagare sulle energie di legame dei nucleoni nei nuclei, utilizzando fasci di elettroni. La ricerca, in fase di raccolta dati, è condotta presso il Centro

studi Nucleari di Saclay (Francia) del Commissariat à l'Energie Atomique. Le misure effettuate a Saclay durante il 1977, sul meccanismo di reazione, hanno messo in evidenza particolari interessanti sull'interazione tra il protone emesso nelle reazioni (e , $e'p$) ed il nucleo residuo.

Sono state effettuate misure su Deuterio, ^9Be ed ^{16}O . Tali misure hanno permesso lo studio delle funzioni d'onda del protone all'interno dei nuclei in intervalli di impulso notevolmente più estesi rispetto a quelli prima noti. Già dalle prime analisi sono state messe in evidenza nuove informazioni sul processo di elettrodisintegrazione.

b) Studio delle interazioni elettrone-positrone. Questa ricerca è condotta in collaborazione con ricercatori dei Laboratori Nazionali di Frascati e delle Università di Napoli e Pisa. L'esperienza, in corso ormai da cinque anni, mira allo studio di strutture subnucleari. Nel 1977 gli esperimenti installati ad Adone (Laboratori Nazionali di Frascati) hanno prodotto risultati di grande rilievo scientifico, con la scoperta di una struttura fine nella sezione d'urto di annichilazione di elettroni, corrispondente all'esistenza di una serie di nuove particelle elementari.

c) Studio delle interazioni di neutrini di alta energia. La ricerca in questione vuole realizzare uno studio dettagliato delle caratteristiche delle interazioni deboli. Questi studi vengono effettuati usando come particelle incidenti i neutrini di alta energia prodotti dal Superprotosincrotrone del CERN di Ginevra. Questa esperienza, frutto di una collaborazione a livello europeo, è l'unica a cui l'Italia partecipa nel campo della fisica delle interazioni deboli e che usa tecniche di rivelazioni elettroniche.

d) Studio dei sistemi per l'elaborazione parallela di dati nucleari. L'uso della elaborazione parallela offre prospettive molto promettenti nel campo dell'elaborazione veloce dei dati provenienti dai grandi apparati sperimentali. Si è costruito il sistema di interconnessione hardware tra i vari processors; dopo l'esito positivo del collaudo, si è avviata la realizzazione finale a circuiti stampati. Nel frattempo è stata portata avanti la preparazione del sistema operativo dell'elaborazione parallela. Questa ricerca dovrebbe concludersi con la realizzazione del prototipo funzionante.

e) Interpretazione teorica dei risultati delle interazioni di elettroni e adroni su nuclei. Lo scopo di questa linea di ricerca è quello di investigare la struttura dei nuclei dapprima fenomenologicamente, partendo dai risultati di esperienze di diffusione di elettroni e adroni, per poi arrivare ad una maggiore comprensione delle interazioni tra nucleoni studiando i sistemi multicorpi. È proseguito lo studio dei sistemi di molti nucleoni nell'ambito della teoria delle catene iperconnesse.

2) *Struttura della materia.* Nel vasto campo indicato nel titolo, le ricerche svolte da diversi anni sono le seguenti:

a) Proprietà ottiche dei solidi. Scopo della ricerca è lo studio degli stati elettronici occupati in una struttura solida cristallina e si attua mediante l'analisi, a sensibilità di fase, dell'interazione fotone-elettrone e della interazione fotone-eccitone. In generale viene studiato il comportamento di cristalli semiconduttori nell'interazione della radiazione elettromagnetica con la materia allo stato solido. In collaborazione

con l'Università di Stato dell'Azerbijan di Baku (URSS), è proseguito lo studio del composto semiconduttore ferroelettrico SbSi.

b) Superconduttività. Le ricerche sia teoriche che sperimentali sono rivolte allo studio del comportamento di film superconduttivi in campo magnetico, per ottenere informazioni sui campi critici e sull'ordine della transizione di fase vicino alla temperatura di transizione. È stato trasformato lo spettrometro a microonde per estendere l'intervallo di misure fino a 1,5K. Parallelamente sono stati sviluppati i metodi per l'evaporazione e la preparazione su supporti di quarzo di film di spessore variabile tra qualche centinaio di Å fino a 10^4 Å.

c) Cristalli liquidi. Questa ricerca mira a comprendere, dal punto di vista microscopico, qual'è l'interazione tra le molecole che porta alla formazione di una fase parzialmente ordinata, che ha proprietà intermedie tra lo stato solido e lo stato liquido. Sono stati portati a termine i seguenti esperimenti: i) dipendenza dalla temperatura e dalla frequenza dei tempi di rilassamento protonici in bassa risoluzione dei cristalli liquidi nematici MBBA e PAA; ii) misure di dipendenza dalla temperatura dei tempi di rilassamento protonici e del carbonio stesso in alta risoluzione, nella fase isotropica dei medesimi cristalli liquidi; iii) misure di effetto Overhauser nucleare di MBBA e PAA.

**ATTIVITÀ DI CONSULENZA,
CONTROLLO, INTERVENTO**

PAGINA BIANCA

L'attività di consulenza e di controllo è regolata da una serie di norme legislative che identificano nell'Istituto Superiore di Sanità l'organo scientifico-tecnico dello Stato per il settore sanitario.

L'attività in questo settore è strettamente connessa con la situazione sanitaria e scientifica del Paese ed ha una sua naturale evoluzione sulla base delle necessità sanitarie.

SETTORE MALATTIE

L'attività di controllo, svolta in Istituto, riguarda tutti i controlli di Stato dei vaccini batterici e virali impiegati nelle vaccinazioni obbligatorie, raccomandate o facoltative; le immunoglobuline normali e specifiche; i sieri animali antitossici per uso umano; i derivati del sangue; i vaccini batterici e virali per uso veterinario (Tabella 2).

L'esecuzione di tali controlli, particolarmente gravosi, oltre a richiedere un buon grado di specializzazione a tutti i livelli, implica grande dispendio di tempo, notevole impiego di attrezzature e di materiale: basti pensare alla necessità dell'uso di molti animali (in primo luogo le scimmie per il vaccino antipoliomielitico) e dell'impiego di colture cellulari per vaccini virali.

Il notevole numero di controlli che l'Istituto esegue richiede una probabile riconsiderazione delle normative tale da garantire una efficace sorveglianza sulla produzione di tali sostanze biologiche. È allo studio attualmente un progetto di modificazione di tutti gli aspetti riguardanti il controllo dei vaccini batterici e virali per uso umano.

Accanto a questa attività di controllo l'Istituto esplica altri tipi di interventi ordinari e straordinari quali consulenze e controlli ispettivi riguardo agli Istituti vaccinogeni e sieroterapici, ai Centri trasfusionali e ai Centri di trapianto di organi.

Viene svolta un'attività diagnostica e di tipizzazione in tutti i casi di malattie di difficile caratterizzazione. Tale attività dovrà sempre più essere trasferita alle strutture periferiche competenti, quali i Laboratori provinciali e gli Ospedali, anche attraverso opportuni corsi di addestramento e di aggiornamento, una volta che siano messe a punto e standardizzate metodiche di analisi relativamente semplici e poco costose su tecniche più sofisticate ed indaginose. A tale riguardo l'Istituto è sede di diversi Centri di riferimento e provvede al mantenimento di collezioni di diversi microorganismi d'interesse sanitario e di linee cellulari.

SETTORE FARMACI

L'Istituto controlla le preparazioni farmaceutiche e cosmetiche (Tabella 2) in relazione alla loro composizione, e ha iniziato il controllo dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (art. 1, lettera 1, Legge 519/1973), il che comporta, oltre l'accertamento della composizione qualitativa del preparato, anche quello d'innocuità. Si rende necessario trasformare l'intervento dell'Istituto passando dal controllo di prodotto al controllo di processo; si deve pertanto tendere alla verifica della validità dei criteri adottati nell'ambito del ciclo produttivo.

SETTORI ALIMENTI

L'attività di controllo che l'Istituto svolge in tale settore riguarda la revisione di analisi chimiche e microbiologiche e bromatologiche (Tabella 2). In particolare l'Istituto è stato impegnato nei controlli e nel coordinamento delle ricerche su materiale ittico (pesce congelato) che aveva dato luogo a casi di intossicazione e di morte; i risultati, acquisiti mediante ricerche biotossicologiche e farmacologiche, hanno dimostrato la presenza di tetradotossina quale responsabile dell'intossicazione.

A fronte della notevole mole di lavoro richiesta, tale attività è ben lontana da rispondere alle finalità per cui viene eseguita e nella maggioranza dei casi non si dimostra attinente ai problemi di ordine sanitario. Si sottolinea che le revisioni di analisi si riferiscono spesso a questioni di carattere esclusivamente merceologico e fiscale.

Il notevole aggravio di lavoro che tale attività comporta distoglie un buon numero di ricercatori dai problemi scientifici. Inoltre il controllo delle caratteristiche sanitarie degli alimenti, specie ora che prevalgono quelli di produzione industriale, potrebbe essere organizzato più efficientemente attraverso una collaborazione con le Autorità sanitarie regionali. A tale riguardo si stanno predisponendo gli strumenti legislativi che consentano di affidare ad altri Organismi pubblici quelle analisi di revisione che non rivestano carattere sanitario.

SETTORE AMBIENTE

Nel settore dell'inquinamento atmosferico ed idrico sono stati effettuati numerosi interventi di carattere sanitario con relative indagini analitiche, chimiche e microbiologiche (Tabella 2): nelle zone terremotate del Friuli per la prevenzione dell'inquinamento delle falde idriche: sulle acque, sedimenti e organismi di vario tipo nel mare del canale di Otranto per il rilevamento dell'eventuale presenza del piombo tetraetile nella zona adiacente al relitto della Čavtat; in relazione all'inquinamento da sostanze tossiche nella rada di Augusta e nelle acque della diga del Liscione (Campobasso); si è proceduto inoltre alla identificazione degli inquinanti e al loro dosaggio in campioni d'acqua nella zona di Creazzo (Vicenza) (acquedotto comunale e pozzi privati).

È stata svolta attività di controllo in relazione alla ristrutturazione del complesso degli Ospedali Riuniti di Trieste, e in relazione alla nuova centrale a turbogas di Galatina (Lecce).

Nell'ambito della protezione ambientale riveste particolare interesse il « Progetto OMS/PNUE per il controllo delle acque costiere del Mediterraneo (MED VII) ». L'obiettivo del progetto è di fornire dati statisticamente significativi e informazioni scientifico-tecniche che permettano di valutare l'attuale livello di inquinamento delle acque costiere con riferimento alla salute dell'uomo. Definiti gli aspetti organizzativi tra i vari Paesi partecipanti e con l'OMS (12 Paesi partecipanti con 26 Istituti scientifici) che individuano nell'Istituto Superiore di Sanità il ruolo di coordinatore oltre che di Istituto collaborante, sono stati affrontati i problemi relativi alla standardizzazione delle metodiche di analisi e, scelta una metodica comune, si è proceduto ai primi controlli della qualità delle acque costiere.

Nell'ambito delle sostanze chimiche di base si è proceduto, in sede nazionale, alla classificazione di pericolo di circa 850 sostanze chimiche, ed in sede comunitaria si è proseguita la formulazione di proposte di classificazione di pericolo di circa 100 sostanze chimiche al fine di un ulteriore aggiornamento della direttiva CEE 27 giugno 1967.

Per quanto concerne l'attività di controllo nel settore dei pesticidi, le analisi tecniche hanno riguardato l'entità della contaminazione causata da alcuni prodotti: in particolare è stata eseguita una indagine sulla presenza di residui di pesticidi clorurati in campioni di alimenti per animali; di residui di pesticidi clorurati e fosforati in campioni di cereali importati (in collaborazione con il Ministero dell'Agricoltura) ed in olii di oliva di produzione nazionale.

Nell'ambito della problematica relativa alla riduzione della dose di radiazione impartita alla popolazione in irraggiamenti per uso medico, sia diagnostico che terapeutico, oltre l'attività di controllo dell'impiego di isotopi radioattivi in medicina, delle sorgenti radioattive con attività di 300.000 curie e delle stazioni schermografiche (Tabella 2), è stato varato il programma NEXT.

Riguardo i problemi di radioprotezione delle popolazioni: *a*) è stata progettata la rete di monitoraggio nella zona di La Maddalena (Sassari) (base di sommergibili nucleari) ed è stato effettuato un campionamento dal punto di vista radioecologico nell'ambiente marino circostante; *b*) sono proseguiti gli esami tecnici di progetti di impianti nucleari per quanto concerne ogni possibile implicazione sanitaria.

Riguardo l'analisi dei rischi da esposizione a radiazioni non ionizzanti, il cui livello è in continuo aumento nell'ambiente in seguito all'incremento nell'uso di apparecchiature elettroniche in grado di emettere tali radiazioni sia in campo scientifico che industriale e civile, sono state messe a punto le apparecchiature in grado di misurare i livelli di campo nell'intorno di impianti industriali o sanitari.

Inoltre sono stati eseguiti interventi di carattere straordinario riguardanti la contaminazione ambientale da TCDD a Seveso e la produzione di bioproteine.

Contaminazione ambientale da TCDD (diossina) a Seveso. È stata svolta una intensa attività sperimentale indispensabile per assicurare la tutela della salute della popolazione della zona contaminata e l'approfondimento critico delle diverse ipotesi formulate in relazione alla metodologia di bonifica della zona colpita.

Sono state sottoposte a controllo alcune pertinenze della zona B che avevano costituito motivo di apprensione a seguito di alcuni dati, ottenuti localmente e poi non confermati, che indicavano in tali pertinenze una elevata contaminazione da TCDD. L'Istituto ha inoltre contribuito con l'attività della Sezione distaccata a Seveso alle diverse fasi del controllo analitico dell'andamento della bonifica delle zone A₆ ed A₇, per cui aveva anche predisposto schemi statistici per la valutazione dei risultati conseguiti. Al termine dell'intervento di bonifica delle zone A₆ ed A₇, l'Istituto ha formulato parere sull'idoneità sanitaria dei risultati conseguiti e raccomandazioni sulle future iniziative da intraprendere per assicurare la tutela igienico-sanitaria della popolazione riammessa nelle zone in questione. Vanno inoltre segnalate le verifiche sperimentali svolte dall'Istituto sulla validità di diverse metodologie proposte per la degradazione della TCDD (ad esempio degradazione fotochimica, degradazione a mezzo tensioattivi, ecc.).

Ricerche sperimentali, sostenute in parte anche dalla CEE, sono state condotte per accertare l'entità della mobilità e stabilità della TCDD nel suolo e nelle polveri. I risultati hanno mostrato una elevata stabilità e una limitatissima mobilità della TCDD.

Bioproteine. I numerosi problemi scientifico-sanitari connessi con la produzione industriale di biomasse, ottenute da lieviti del genere *Candida coltivati* su n-paraffine ed il loro possibile impiego in alimentazione animale, hanno raggiunto una fase istruttoria matura per tentare un primo bilancio complessivo dell'intera vicenda. Si precisa innanzitutto che le tappe che hanno caratterizzato l'intervento dell'Amministrazione sanitaria, e nell'ambito delle sue specifiche attribuzioni e competenze lo stesso Istituto Superiore di Sanità, sono le seguenti. L'inizio della vicenda è databile al 15 ottobre 1970, quando l'Istituto riceveva una prima richiesta di informazioni tecnico-scientifiche in materia dalla Direzione Generale per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione del Ministero della Sanità. In quella data, sia l'Amministrazione sanitaria che il mondo accademico e scientifico in genere avevano scarse conoscenze di quanto era stato fino ad allora sperimentato, prevalentemente in altri paesi, su tali fonti proteiche non convenzionali. Tale scarsità di conoscenze era in gran parte dovuta al carattere di segretezza con cui le industrie interessate, tutte straniere, avevano trattato i dati relativi a tale materia per ragioni brevettuali. D'altronde l'industria, per motivi intuibili, si era premurata non tanto di sviluppare ricerche di rilevanza igienico-sanitaria, quanto di mettere a punto le tecnologie produttive di maggiore convenienza e di acquisire l'evidenza dell'utilità dei nuovi prodotti in alimentazione animale. Le suddette carenze conoscitive erano ulteriormente aggravate dalla peculiarità di tali prodotti e delle relative tecnologie, a causa della quale non erano disponibili, né nel nostro Paese né in altri, termini di confronto che potessero essere utilizzati dall'Amministrazione sanitaria per l'elaborazione di un modello di strategia.

A distanza di quasi otto anni dall'inizio della vicenda, è oggi possibile dare una puntuale indicazione di tali caratteri peculiari: i) la produzione industriale di microorganismi era prevista su vastissima scala (decine di migliaia di tonnellate annue) e quindi non era confrontabile con alcuna altra esistente (ad esempio produzioni di metaboliti, antibiotici, amminoacidi, ecc.); ii) i microorganismi prescelti, capaci di utilizzare il sub-

strato idrocarburico, non erano mai stati impiegati per altre produzioni industriali e, quindi, non erano mai stati studiati sotto il profilo delle possibili interazioni con l'uomo e l'ambiente. Le uniche informazioni disponibili erano relative all'isolamento in talune forme morbose da tessuti umani, di microorganismi appartenenti allo stesso genere (*Candida*); iii) la natura del substrato era del tutto insolita per la produzione di alimenti e sospetta sotto il profilo igienico-sanitario anche per la presenza di noti contaminanti aromatici, compresi alcuni cancerogeni; iv) la necessità di definire *ex novo* criteri tossicologici per la valutazione dei mangimi era imposta dalla non applicabilità in questo caso dei criteri predisposti per gli additivi, e dalla possibile permanenza nella produzione zootecnica di componenti indesiderabili o di contaminanti nocivi della biomassa (paraffine, metalli pesanti, acidi grassi dispari, acidi nucleici ed altri eventuali composti biologicamente attivi).

Tale pur sintetica serie di problemi e carenze conoscitive che investono questioni di importanza prioritaria per la tutela della salute e dell'ambiente ha reso difficoltoso e talvolta incerto l'operato iniziale dell'Amministrazione sanitaria. Tuttavia tali problemi sono stati affrontati dall'Istituto, ricorrendo ove necessario alla collaborazione di altri organismi competenti, attraverso la seguente serie di interventi differenziati che ha consentito una adeguata razionalizzazione dell'intera materia ed il superamento delle incertezze iniziali.

A) Aspetti analitici, tossicologici e nutrizionali dei prodotti.

a) L'Istituto Superiore di Sanità, a seguito di incarico da parte del Ministro per la Sanità *pro tempore*, intraprese, in collaborazione con l'Istituto Sperimentale per la Zootecnia di Roma, ricerche che consentono: i) la prima dettagliata caratterizzazione analitica della Toprina, fonte di bioproteine costituita da *Candida lipolitica* prodotta dall'Italproteine (BP ANIC); ii) la valutazione della efficacia della Toprina nell'alimentazione di suini e vacche da latte; iii) la determinazione qualitativa dei residui di n-paraffine e acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio. I risultati di tale sperimentazione furono oggetto del rapporto su « Indagini analitiche e nutrizionali sulla Toprina (lieviti cresciuti su n-paraffine) » del 29 aprile 1975.

Sulla base del contenuto di questo rapporto e della discussione scientifica relativa tenutasi nell'ambito del Consiglio Superiore della Sanità, l'Istituto in data 23 luglio 1975 formulava parere secondo cui: i) era necessario, in attesa di approfondire ulteriormente il significato biologico delle n-paraffine, evitare qualsiasi aumento del livello di n-paraffine nella catena alimentare; ii) era opportuno svolgere ricerche per valutare gli effetti della prolungata ingestione di rilevanti quantità di acidi grassi dispari; iii) era necessario avviare indagini sperimentali su scala nazionale per accertare gli effettivi livelli di n-paraffine negli alimenti di origine animale (suini, vitelli, polli ed uova) attualmente consumati e per la cui produzione sarebbe stata usata la Toprina; iv) erano necessarie ulteriori indagini zootecniche con polli, galline, vitelli e suini per accertare i livelli di n-paraffine negli animali trattati con le quantità di Toprina previste dal DM 2 febbraio 1974 e la dipendenza di tali livelli dalla quantità di Toprina presente nel mangime. Tale parere fu sostanzialmente recepito nel Decreto Interministeriale del 7 febbraio 1976 che sospese

l'efficacia del DM 14 novembre 1972, modificato con DM 2 febbraio 1974, concernente l'inclusione del prodotto Toprina nell'elenco dei prodotti di origine chimico-industriale, fino all'esito delle indagini da svolgersi secondo criteri e modalità che il Ministro per la Sanità avrebbe dovuto stabilire con separato provvedimento. La costituzione di un apposito gruppo di studio formato da esperti del Ministero della Sanità, del Consiglio Superiore della Sanità, dell'Istituto M. Negri di Milano, dell'Istituto Regina Elena di Roma e dell'Istituto Superiore di Sanità, portò, alla fine di una serie di riunioni, all'individuazione di quattro principali linee di ricerca da seguire nello studio del significato biologico delle n-paraffine: 1) cancerogenità delle n-paraffine; 2) determinazione dei livelli di n-paraffine in tessuti ed organi di animali alimentari con bioproteine; 3) rapporti fra n-paraffine e fenomeni dismetabolici nell'uomo; 4) indagini epidemiologiche sulla presenza nella catena alimentare di vari residui rinvenuti nelle carni degli animali trattati con bioproteine.

b) L'Istituto Superiore di Sanità partecipò con propri esperti ai lavori di comitati internazionali a livello CEE, Protein Advisory Group, ecc., che portarono fra l'altro alla elaborazione del « Protocollo CEE per l'esame delle nuove fonti proteiche da organismi unicellulari » approvato con alcuni emendamenti dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 9 luglio 1976.

B) Aspetti relativi alla tassonomia ed alla patogenicità dei ceppi di microorganismi.

a) Persistendo difficoltà relative all'attribuzione di specie per il ceppo ATCC 20275 IS, in data 31 luglio 1975 l'Istituto convocò un gruppo di esperti italiani e stranieri, per affrontare i problemi relativi alla classificazione tassonomica delle *Candida*. Il gruppo approfondì il problema e programma un supplemento di sperimentazione per superare le perplessità esistenti. In data 27 settembre 1975 pervennero all'Istituto i risultati delle sperimentazioni programmate nell'ambito del suddetto gruppo. Dopo un'altra riunione del gruppo, tenutasi in data 11 ottobre 1975, l'Istituto Superiore di Sanità, dopo ulteriori approfondimenti, concluse in data 30 luglio 1976 la questione della tassonomia del ceppo Liquichimica fornendo definitivo parere, motivato anche da ulteriori esperimenti condotti presso lo stesso Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto di Microbiologia dell'Università di Firenze; con tale parere l'Istituto, nell'affermare che il ceppo Liquichimica è correlato ma non sovrapponibile sia alla *Candida tropicalis* che alla *Candida saké*, rilevò che il problema della classificazione tassonomica del ceppo in questione aveva ricevuto una attenzione sproporzionata alla sua reale importanza igienico-sanitaria. Infatti, non è possibile escludere che in una stessa specie del genere *Candida* coesistano ceppi patogeni e non patogeni. Pertanto, il vero problema è quello di dimostrare la non patogenicità dei ceppi impiegati, piuttosto che di individuare la specie di appartenenza.

b) Costituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità, in data 11 gennaio 1976, di un gruppo *ad hoc* nazionale allo scopo di definire il protocollo dettagliato di sperimentazione per accertare la patogenicità delle *Candida*. Dai lavori di tale gruppo *ad hoc* emersero una serie di linee guida per l'accertamento della patogenicità delle *Candida* che, dopo essere

state sottoposte fra l'altro alla valutazione di qualificati esperti stranieri, furono rielaborate dall'Istituto e trasmesse al Ministro per la Sanità *pro tempore*, in data 1° giugno 1976, sotto forma di « Piano sperimentale di massima per l'accertamento della patogenicità diretta delle Candide ». Al termine delle sperimentazioni eseguite in conformità a tale piano, l'Istituto formulò in data 10 gennaio 1977 il proprio parere definitivo, concludendo per l'assenza di una patogenicità diretta dei ceppi in questione, ma per l'esistenza di un rischio per i lavoratori e le popolazioni eventualmente esposte, derivante da possibili fenomeni di sensibilizzazione allergenica.

c) Sulla base di tale definitivo parere dell'Istituto, il Ministro per la Sanità *pro tempore* decideva, secondo quanto raccomandato dal Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 7 febbraio 1977, la costituzione di una Commissione per l'elaborazione di un appropriato piano di sorveglianza clinico-immunologico. Alla elaborazione di tale piano l'Istituto contribuì sia formulando specifiche proposte tecnico-scientifiche, sia con l'attiva partecipazione di propri esperti ai lavori della Commissione stessa.

C) Aspetti igienico-ambientali relativi agli impianti produttivi.

a) L'Istituto Superiore di Sanità, dopo aver vagliato le caratteristiche dei ceppi microbici usati per la produzione di biomasse e gli aspetti igienico-sanitari della tutela dell'ambiente di lavoro e dell'ambiente di vita circostante gli impianti, in data 22 gennaio 1977 raccomandava di attuare provvedimenti tendenti: i) ad evitare la diffusione di Candide, vive od essiccate, nell'ambiente sia attraverso gli effluenti liquidi che quelli gassosi; ii) a ridurre al minimo, consentito dalla tecnica odierna, la concentrazione di polveri di lieviti essiccati; iii) ad adeguare allo spirito della direttiva CEE 76/464 i trattamenti alghicidi delle acque di raffreddamento.

b) Tale parere, recepito dal Consiglio Superiore di Sanità in data 7 febbraio 1977, portava all'emanazione del DM 21 giugno 1977 che predispose misure di tutela igienico-sanitaria ed ambientale da attuarsi sotto la vigilanza dell'Istituto Superiore di Sanità, sia relative alla messa in opera del Piano clinico-immunologico sia alle modifiche degli impianti necessarie per contenere al massimo le emissioni contaminanti per l'ambiente e sia infine alla predisposizione dei relativi idonei sistemi di controllo.

c) L'Istituto Superiore di Sanità, in data 2 agosto 1977, formula parere sui piani di monitoraggio degli inquinanti ambientali proposti dalle Ditte interessate, raccomandando le necessarie modifiche migliorative.

L'intenso lavoro svolto, quale risulta da questa pur breve sintesi, ha, da un lato, consentito di impostare sul piano igienico-sanitario il problema « bioproteine » nel suo complesso in modo adeguato e scientificamente corretto, ed ha, dall'altro, posto le premesse indispensabili per l'emanazione di una serie di dovuti provvedimenti amministrativi, idonei a tutelare la salute pubblica nella previsione dell'attivazione degli impianti produttivi. L'attuazione di tali provvedimenti consentirà di minimizzare il rischio per l'ambiente e per la salute degli addetti agli impianti, nonché delle eventuali popolazioni esposte. Resta invece ancora da defi-

nire sul piano amministrativo un idoneo provvedimento per la tutela della salute dei consumatori di prodotti zootecnici ottenuti dalle biomasse in questione. Tale provvedimento dovrebbe precisare: i) i ceppi di microorganismi consentiti; ii) le caratteristiche analitiche delle biomasse; iii) le specie animali di rilevanza zootecnica, per le quali si autorizza l'uso delle biomasse, unitamente alla indicazione delle relative dosi e modalità di somministrazione; iv) le norme di confezionamento e commercializzazione delle biomasse stesse; v) l'indicazione delle ulteriori ricerche necessarie per una eventuale revisione delle limitazioni e restrizioni d'uso di cui al punto iii).

Si sottolinea che, sulla base delle conoscenze fino ad oggi acquisite dell'Amministrazione sanitaria, sono disponibili le soluzioni tecniche necessarie per la definizione dei precedenti punti i), ii), iv), v). Restano invece aperte alcune questioni relative al punto iii), ed in particolare quelle dipendenti dalla valutazione del rischio oncogeno per il quale non sono ancora disponibili dati conclusivi per l'ovvio motivo dei tempi lunghi di sperimentazione.

ELABORAZIONE DI NORME TECNICHE

PAGINA BIANCA

L'attività di consulenza scientifico-tecnica nell'elaborazione e definizione di norme, raccomandazioni, *standards*, protocolli, direttive, ecc., esplicitata attraverso commissioni e gruppi sia a carattere nazionale che comunitario e internazionale, è riassunta in Appendice (Tabelle 3.1-3.3). Deve essere inoltre ricordata l'attività esplicitata da circa trenta esperti dell'Istituto nell'ambito del Consiglio Superiore di Sanità.

Accanto a questa attività di carattere specificamente scientifico-tecnico si aggiunge quella di carattere gestionale, esplicitata nell'ambito esclusivo dell'Istituto sulla base delle norme della Legge 519 del 1973. È opportuno in questa sede dare, non potendo offrire un quadro dettagliato di tutte, una breve sintesi del lavoro svolto da alcune di esse.

Commissione di esperti per la mutagenesi e cancerogenesi. Con DM 5 maggio 1977 il Ministro per la Sanità ha istituito, presso il Centro Studi del Ministero della Sanità, una Commissione di trenta esperti con l'incarico di definire i criteri guida per la valutazione del potere mutageno e/o cancerogeno di composti chimici, anche allo scopo di formulare le opportune proposte in sede CEE.

Della Commissione, presieduta dal Direttore dell'Istituto, hanno fatto parte due esperti dell'Istituto Superiore di Sanità.

La Commissione si è riunita sette volte ed ha portato a termine i suoi lavori entro la data prevista dal decreto, assolvendo i punti in esso specificati con il documento « Criteri guida per la valutazione degli effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni di composti chimici (27 dicembre 1977) ».

Sulla base delle raccomandazioni formulate dalla Commissione dovrà essere presa una serie di iniziative, in particolare per la valutazione del potere mutageno o cancerogeno dei composti chimici, quali la creazione sia di una apposita Commissione tecnica (costituita da esperti ad alto livello di mutagenesi ambientale, cancerogenesi ed epidemiologia, da rappresentanti degli organi di Stato interessati, da tecnici delegati dai sindacati e dall'industria e da tecnici di vari settori che saranno cooptati di volta in volta) che di altre Commissioni di valutazione tossicologica.

Commissione di esperti per l'esame della problematica connessa con le manipolazioni genetiche. Istituita con DM 3 agosto 1977 presso il Centro Studi del Ministero della Sanità, ha il compito di esaminare la problematica connessa con le manipolazioni genetiche e con gli esperimenti scientifici relativi e di predisporre uno schema di normativa, legislativa e/o regolamentare, in particolare per quanto attiene alla sicurezza

degli operatori della ricerca e della popolazione. Di questa Commissione fanno parte undici esperti, di cui due dell'Istituto Superiore di Sanità.

Gruppo trapianti. Questo gruppo, istituito nel novembre 1977 per iniziativa dell'Istituto Superiore di Sanità, riunisce esperti interni ed esterni all'Istituto, con lo scopo immediato di definire le linee-guida alle quali attenersi nell'esecuzione degli accertamenti ispettivi richiesti all'Istituto dalla Legge 2 dicembre 1975 n. 644 e dal DPR 16 giugno 1977 n. 409.

Nel corso del 1977 sono stati delineati i requisiti dei centri di prelievo e di trapianto di cornea e di prelievo e trapianto di rene da cadavere. Il gruppo ha affrontato anche altri aspetti del problema trapianti, quali ad esempio, definizione di trapianto terapeutico, trapianto di organi diversi da rene e cornea, ecc., argomenti sui quali si dovrà tornare dopo che saranno stati soddisfatti gli adempimenti immediati richiesti dalla legge all'Istituto.

Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. Istituita nell'ottobre del 1977, ai sensi dell'art. 7 del DM 28 luglio 1977, la Commissione ha stabilito i criteri di assegnazione delle pratiche relative ai farmaci « nuovi », prendendo in esame i diversi aspetti del problema, quali: accertamento (qualiquantitativo) della composizione, dell'innocuità e dell'attività farmacologica, modalità di consultazione di esperti esterni ove necessario, opportunità di una valutazione dell'originalità e della novità del singolo farmaco, forma della relazione finale, modello di trasmissione al Ministero della Sanità dell'esito complessivo degli accertamenti.

Di questa Commissione fanno parte, oltre ai Membri di diritto, dodici esperti, di cui dieci dell'Istituto Superiore di Sanità.

Farmacopea Europea. Dal 1975, il nostro Paese si trova nell'impossibilità di dare completa attuazione alla « Convenzione relativa alla elaborazione di una Farmacopea Europea » (Legge 22 ottobre 1973, n. 752) sottoscritta nell'ambito del Consiglio d'Europa.

Ciò è causato dalle difficoltà economiche derivanti dall'inadeguatezza dei fondi disponibili per le missioni all'estero sia del Ministero degli Affari Esteri, sia dell'Istituto Superiore di Sanità. Infatti alla continua svalutazione della nostra moneta, all'aumentato costo dei viaggi, all'espansione delle attività all'estero, non ha mai fatto riscontro un adeguato aumento dei fondi relativi.

Sottoscrivendo la « Convenzione » suddetta, si doveva prevedere che si sarebbero dovute affrontare spese non indifferenti sia per la partecipazione ai lavori europei, sia per il funzionamento di un'adeguata struttura tecnica in grado di trasformare in normativa nazionale le decisioni adottate dalla Commissione Europea. Vi è da notare che tali decisioni diventano automaticamente obbligatorie, per i singoli Paesi, dopo che il Comitato di Sanità Pubblica del Consiglio d'Europa le ha ratificate, senza cioè alcuna altra procedura. In definitiva, approvando la legge che recepisce la « Convenzione Europea » suddetta, si sarebbero dovuti anche stanziare i fondi per la sua attuazione completa in Italia.

Fra i risultati della partecipazione ai lavori da parte dei diversi gruppi di esperti, va citata la pubblicazione di un supplemento al III Volume della Farmacopea Europea.

CONVENZIONI E COLLABORAZIONI

PAGINA BIANCA

L'Istituto Superiore di Sanità, in base all'art. 2 della Legge 519/1973, collabora con organizzazioni scientifiche a carattere nazionale e internazionale per lo svolgimento di attività di ricerca attinenti in particolare ai suoi compiti istituzionali. Il quadro delle collaborazioni attualmente in corso è dato in Tabella 4 ove viene indicata la forma dei singoli accordi (convenzioni con affidamento di incarichi di ricerca o collaborazioni su base di reciproco scambio).

Tali accordi perseguono l'obiettivo da un lato di facilitare quel rapido scambio di informazioni e di risultati, che è alla base del lavoro di ricerca, dall'altro di impegnare i ricercatori in un continuo e serrato confronto con la comunità scientifica tutta. La scelta degli organismi con i quali stabilire rapporti di collaborazione dipende ovviamente dai reciproci interessi di carattere scientifico.

Nel quadro dei rapporti internazionali, le ricerche condotte in collaborazione con la CEE e l'OMS inseriscono l'Istituto in quel contesto scientifico-sanitario che solo può assicurare il necessario sviluppo e l'ulteriore potenziamento delle attività svolte in questo settore nel nostro Paese.

In sede nazionale viene inoltre svolta un'intensa attività di coordinamento programmatico, in particolare nell'ambito del Consiglio Nazionale delle Ricerche, e di scambio scientifico con una serie di istituti universitari e ospedalieri, ed enti di ricerca.

PAGINA BIANCA

ATTIVITÀ CULTURALE E DIDATTICA

PAGINA BIANCA

Parallelamente all'attività nel campo della ricerca scientifica e dei controlli, si è svolta nell'Istituto nel 1977 una intensa attività didattica e di scambi culturali, imperniata sulla promozione di corsi, congressi e seminari e sulla concessione di borse di studio e di ospitalità.

Conferenze e seminari (circa una cinquantina nel 1977) (Tabella 8 dell'Appendice), tenuti sia da ricercatori dell'Istituto che da ricercatori esterni, contribuiscono ad accrescere il livello culturale scientifico e a favorire quell'indispensabile scambio di idee fra la comunità scientifica su problemi di comune interesse. In Tabella 9 è dato l'elenco dei seminari che il personale dell'Istituto ha tenuto presso altre Istituzioni. Anche l'organizzazione di convegni e dibattiti scientifici a carattere nazionale ed internazionale rientra in questa ottica. I congressi, svolti in Istituto nel 1977, sia organizzati in tale ambito o in collaborazione con altre istituzioni, o semplicemente ospitati in questa sede, sono riportati in Tabella 5.

L'attività per la formazione e l'aggiornamento di personale specializzato si esplica con corsi interni, riservati al personale dell'Istituto e con corsi (Tabella 6) per particolari categorie di personale destinate alla tutela della salute pubblica nei suoi diversi settori, nonché con la partecipazione a corsi presso altre istituzioni (Tabella 7) e con l'assegnazione di borse di studio per laureati e tecnici (nel 1977 sono state assegnate 112 borse: 16 a ricercatori stranieri, buona parte dei quali provenienti da paesi in via di sviluppo, 70 a ricercatori italiani e 26 a diplomati).

Legami molto stretti di collaborazione esistono tra l'Istituto Superiore di Sanità e gli Istituti scientifici universitari. L'Istituto nella sua tradizionale ospitalità ha sempre cercato di dare un supporto alla struttura universitaria: supporto di insegnamento (nel 1977, 20 ricercatori hanno avuto incarichi di insegnamento universitario) (Tabella 11), di ricerca (collaborazioni in particolari settori di ricerca) e di strumentazione bibliografica (studenti e docenti universitari possono accedere alla biblioteca dell'Istituto, benché questa rientri nelle biblioteche specializzate non aperte al pubblico). A tale proposito si deve ricordare che il dialogo tra le due istituzioni (Istituto Superiore di Sanità e Università) deve essere molto stretto, ed ogni rallentamento di contatti può pregiudicare il livello culturale e funzionale dell'istituzione. Nel 1977 è stata data ospitalità a circa 200 persone (docenti universitari che collaborano a ricerche di comune interesse; studenti universitari che eseguono ricerche per tesi di laurea (Tabella 12); personale della Amministrazione sanitaria per l'aggiornamento su tecniche specializzate; ricercatori stranieri con borse di studio di organismi internazionali o del Ministero degli Affari Esteri nel-

l'ambito degli accordi di cooperazione culturale, scientifica e tecnica a livello governativo).

Nell'ambito di tale cooperazione devono essere sottolineate due iniziative particolari alla cui realizzazione l'Istituto ha prestato la propria collaborazione: l'organizzazione del « Second Soviet-Italian Symposium on Transmitters in the Action of Psychotropic Drugs, Mosca, 27-29 settembre 1977 », curata per la parte italiana dal prof. Vincenzo Longo e la preparazione del settore « Ricerca e Sviluppo sociale » della mostra « Italia: Scienza e tecnica » che si è tenuta nel 1977 a Bucarest dall'11 al 18 giugno.

I nuovi servizi, Servizio documentazione e Servizio documentazione farmaceutica, che la legge di ristrutturazione ha previsto anche per l'incremento dell'attività culturale e didattica, hanno iniziato il loro primo anno di attività.

ATTIVITÀ EDITORIALE

PAGINA BIANCA

L'attività scientifico-tecnica e didattica, svolta dal personale dell'Istituto nei diversi settori, è documentata dalla pubblicazione di lavori originali, rapporti di ricerca, note tecniche, ecc. A supporto e ai fini di questa molteplice attività viene svolta un'attività editoriale, il cui compito fondamentale è di rendere immediatamente disponibili i risultati delle ricerche e delle indagini, i nuovi protocolli e le norme tecniche elaborate e le metodologie messe a punto per quella necessaria opera d'informazione che ogni istituto scientifico è tenuto a dare a tutti i livelli, e in particolare alla comunità scientifica e all'autorità politica ed amministrativa. Tale attività viene esplicata attraverso diversi canali, sia di carattere tradizionale (articoli su periodici specializzati, monografie, ecc.) che non tradizionale (rapporti pubblicati con il sistema offset). I due diversi modi di pubblicazione dipendono esclusivamente dal tipo di materiale che si desidera diffondere e dallo stadio delle ricerche. Risultati preliminari, note tecniche, complete di grafici, tabelle, ecc. (che per ragioni di costi difficilmente potrebbero essere stampate su riviste specializzate), sono per lo più diffusi tramite rapporti, a circolazione spesso limitata fra istituti ed esperti dei particolari settori, a cui vengono spesso richiesti suggerimenti e critiche.

Risultati preliminari e definitivi, che si abbia interesse a diffondere fra tutta la comunità scientifica e ai diversi livelli di informazione, sono ovviamente pubblicati e stampati su riviste specializzate (per lo più in inglese).

L'Istituto pubblica una sua rivista, gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, diverse serie di rapporti a cura di alcuni Laboratori e Servizi, tra cui i Rapporti ISTISAN, la cui pubblicazione è iniziata dal 1977 a cura del Servizio documentazione, e i Rapporti ISS del Laboratorio delle Radiazioni che hanno scambi diretti con tutte le principali biblioteche italiane ed estere nel campo delle radiazioni.

Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* sono retti da un Comitato direttivo costituito dai Direttori dei Laboratori con la collaborazione del Direttore della Segreteria per le attività culturali e da un Comitato di redazione costituito da ricercatori dell'Istituto in carica per tre anni. La rivista si avvale, inoltre, della collaborazione di esperti qualificati esterni ai quali ogni lavoro originale viene sottoposto per averne sia un giudizio generale, che osservazioni e consigli particolari. Tale prassi contribuisce a conferire validità scientifica alla rivista e in molti casi si è rivelata utile nel migliorare la qualità dei manoscritti.

Negli *Annali* vengono pubblicati, oltre ai lavori originali relativi a tecniche e metodiche scientifiche di interesse sanitario, rassegne, rapporti

tecniche, conferenze, seminari e riassunti dei lavori del personale dell'Istituto pubblicati altrove, dando così un panorama pressoché completo dell'attività dell'Istituto. Alcuni fascicoli monografici sono dedicati ad Atti di congressi o ad argomenti di particolare rilievo.

Gli *Annali* vengono stampati generalmente in 1000 copie, delle quali circa 200 sono destinate agli abbonati e alla vendita e 800 sono inviate in cambio di analoghe riviste italiane e straniere o in omaggio a Istituti scientifici, Biblioteche universitarie, personalità varie, ecc.

Nell'anno 1977, oltre ad un fascicolo costituito da lavori scientifici su vari argomenti, sono stati pubblicati due fascicoli monografici dedicati rispettivamente agli Atti del 2° Convegno di Igiene Industriale e agli Atti del Convegno sulle Salmonellosi in Italia.

L'elenco dei lavori pubblicati nel 1977 e delle comunicazioni presentate a congressi è dato in Appendice, Tabelle 13-15.

PARTE SECONDA
PROGRAMMA DI ATTIVITÀ FUTURA

PAGINA BIANCA

L'attività di ricerca per il 1979 sarà costituita principalmente dal naturale proseguimento ed ampliamento dei programmi iniziati negli anni precedenti. In questo ambito saranno indicate soltanto le linee di ricerca che avranno inizio dal prossimo anno.

La gravità della situazione nel campo della salute pubblica in un paese che presenta alcune delle caratteristiche dei paesi in via di sviluppo, ed al contempo taluni aspetti delle società industriali, impone un uso razionale delle risorse nel campo della prevenzione e sorveglianza delle malattie secondo un rigoroso criterio di priorità. La collaborazione fra le strutture sanitarie centrali e periferiche e le Università e i Centri ospedalieri deve sempre di più qualificarsi ed acquistare una dimensione strutturale e programmatica. A tale fine è necessario potenziare quelle strutture territoriali periferiche di sanità pubblica, quali i Laboratori provinciali di igiene e profilassi che rappresentano il naturale supporto dell'Istituto sul territorio nel campo della prevenzione e sorveglianza delle malattie.

Nel campo della *patologia infettiva* si prevede pertanto l'inizio di ricerche tendenti allo studio e alla sorveglianza di malattie di maggiore rilevanza sanitaria anche in relazione all'efficacia delle relative misure profilattiche: *a)* messa a punto di modelli per il rilevamento epidemiologico delle infezioni enteriche più diffuse; *b)* indagine epidemiologica sulle epatite A, B e non A non B; *c)* sorveglianza sierologico-epidemiologica, su scala nazionale sullo stato immunitario della popolazione rispetto alla poliomielite.

Nel campo della *patologia non infettiva* saranno intrapresi studi su: *a)* diffusione della galattosemia e della glicogenosi II nell'ambito degli errori congeniti del metabolismo dei carboidrati e degli enzimi deficitari di questa malattia; *b)* fisiopatologia della tiroide con particolare riferimento alla diagnosi precoce di ipotiroidismo congenito; *c)* alterazioni metaboliche a livello del sistema nervoso centrale in alcune malattie di interesse neurologico.

Nel campo della *biologia cellulare* verrà avviata una serie di ricerche sui meccanismi molecolari che sono alla base della differenziazione delle varie forme (sessuata ed asessuata) presenti nella malattia e nel ciclo biologico del plasmodio della malaria.

Nell'ambito della *farmacologia* si prevede di iniziare un programma di indagini epidemiologiche sulla prescrizione e sui consumi di farmaci psicotropi, avviando sia una ricerca orientata secondo un criterio territoriale (rilevamento diretto a livello di farmacia, seguito da indagini più estese sugli orientamenti di medici ed utenti), sia una collaborazione con

gli operatori dei Centri di igiene mentale per il rilevamento e la revisione critica dei criteri di intervento psicofarmacologico.

Nel settore della *radioprotezione della popolazione e dell'ambiente* si tenderà a realizzare modelli di sistemi energetici basati sulla distribuzione dei consumi di energia nel nostro Paese. Si prevede inoltre l'inizio di una sperimentazione per valutare gli effetti del campo e.m. a R.F. e a M.W. sui sistemi biologici. Si inizierà, inoltre, attività di ricerca sullo studio del legame tra ioni metallici e molecole biologiche mediante assorbimento delle radiazioni X e delle proprietà ottiche di molecole biologiche.

Nel quadro degli impegni nazionali e comunitari relativi alle *sostanze pericolose ed alle attività industriali pericolose*, si rende necessario: *a)* approntare un inventario delle sostanze chimiche esistenti sul territorio nazionale; *b)* sviluppare la raccolta di tutti i possibili elementi di valutazione sulle caratteristiche di pericolo delle diverse sostanze (proprietà chimico-fisiche, tossicologiche, ecotossicologiche), per stabilirne un'adeguata classificazione di pericolo, per studiare eventuali limitazioni di impiego, per individuare le attività industriali che dall'impiego di tali sostanze traggano pericolosità potenziale in vista di possibili incidenti; *c)* predisporre le strutture idonee a ricevere e valutare le notifiche di nuove sostanze chimiche, in relazione agli obblighi derivanti dalla 6^a Modifica; *d)* predisporre le strutture idonee a ricevere e valutare le notifiche delle attività industriali pericolose, in adempimento del d.d.l. relativo e/o della direttiva CEE corrispondente; *e)* partecipare in sede CEE alla definizione dei criteri di valutazione e dei rispettivi metodi di controllo delle proprietà chimiche e fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche, anche in rapporto ai negoziati tra la CEE e gli Stati Uniti per l'applicazione delle rispettive legislazioni in materia (6^a Modifica e T.O.S.C.A.); *f)* definire i criteri di affidabilità dei Laboratori da riconoscere come validi per le ricerche ed i controlli derivanti dalle direttive suddette ed accertare i Laboratori esistenti sul territorio nazionale, corrispondenti ai requisiti stabiliti.

Vengono infine indicati alcuni temi di ricerca per un programma sulla *valutazione degli effetti dei prodotti chimici sull'ambiente*. L'incidente ICMESA e la conseguente dispersione nell'ambiente della nube di triclorofenolo contenente TCDD, e forse altri non meglio identificati derivati clorurati, ha esaltato la problematica della prevenzione dei rischi che all'ambiente ed all'uomo possono derivare dalla produzione e dall'uso delle sostanze chimiche. L'intensa attività finora svolta ha consentito anche di acquisire una serie di conoscenze che, benché ancora incomplete, indicano che l'obiettivo di pervenire alla comprensione quanto più completa del destino della TCDD presente nell'ambiente di Seveso e della efficacia relativa dei meccanismi di trasferimento dall'ambiente all'uomo abbia un valore scientifico essenziale.

La TCDD è una delle sostanze più persistenti e più tossiche che si conoscano. Inoltre, per numerose proprietà chimiche, essa può essere considerata un rappresentante tipico di una serie di composti aromatici clorurati (come ad esempio dibenzo-diossine, dibenzo-furani, bifenili clorurati, ecc.) alcuni dei quali sono già largamente diffusi al punto da rappresentare una gravissima minaccia per la salubrità e l'integrità dell'ambiente.

Le informazioni eventualmente acquisite da un tale studio potrebbero essere in futuro correlate ai risultati delle sperimentazioni tossicologiche e degli studi epidemiologici già in atto, dando in tal modo origine ad un corpo di conoscenze di valore scientifico inestimabile agli effetti della preservazione della qualità dell'ambiente e della tutela sanitaria dello stesso rispetto alla valutazione dei rischi connessi a composti simili o comunque correlabili.

In particolare verranno intraprese ricerche relative: alla valutazione globale del destino della TCDD immessa nell'ambiente a seguito dell'incidente ICMESA; alla definizione dei livelli di TCDD esistenti nelle diverse componenti ambientali ed in diversi organismi vegetali ed animali acquatici e terrestri; alla costruzione di un modello di laboratorio che possa essere rappresentativo della situazione quale essa si presenta e, quindi, utile per prevedere mediante le opportune ricerche di laboratorio il comportamento di altre sostanze assimilabili.

Un altro tema di ricerca di particolare rilevanza riguarderà lo studio tendente a definire attraverso quali vie e con quali modalità si realizza la criptocontaminazione dell'ambiente ed in particolare della catena alimentare e delle falde idriche da parte di composti organici clorurati inclusi i bifenili policlorurati ed eventualmente la TCDD. Tale studio dovrebbe essere finalizzato all'esplorazione di possibili strategie per il risanamento dell'ambiente e di soluzioni tecnologiche che consentano in futuro una più efficace tutela della qualità dell'ambiente stesso.

PAGINA BIANCA