

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

PAGINA BIANCA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

LABORATORIO DI ALIMENTI

L'attività di ricerca, svolta dal Laboratorio di Alimenti si è sviluppata in accordo con i compiti ad esso affidati dall'attuale legislazione.

1. Studi nutrizionali

In collaborazione con il CNR (P.F. Nuove fonti proteiche e nuove formulazioni alimentari), sono proseguiti gli studi sulla influenza di alcune componenti lipidiche della dieta sui processi di mielinizzazione.

In collaborazione con gli Istituti di Clinica medica III e di Terapia medica sistematica dell'Università di Roma, sono stati studiati i rapporti fra tenore della dieta in acidi grassi polinsaturi e composizione dei fosfolipidi biliari; le relazioni fra abitudini alimentari e composizione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), e le modificazioni del tipo di coniugazione degli acidi biliari indotta da particolari arricchimenti dietetici. Sono inoltre stati approfonditi alcuni aspetti metodologici, quali il dosaggio di steroli fecali, e l'uso di particolari standard interni per il dosaggio degli acidi biliari.

E' stato completato lo studio sulla composizione lipidica degli infant formula, per verificarne l'adeguatezza nutrizionale.

Uno studio sulla digeribilità enzimatica ed il titolo in idrossimetilfurfurolo del latte per l'infanzia tende a evidenziare gli eventuali danni dovuti a trattamento tecnologico e a valutare il quadro della qualità proteica.

2. Contaminazione degli alimenti

Mediante cromatografia HPLC, è stata documentata la frequente presenza di ocratosina A nel caffè crudo e la presenza assai rara della stessa micotossina in quello torrefatto. Proseguono inoltre le indagini sulla contaminazione da aflatossine e ocratossine dei cereali.

Altre indagini riguardano la determinazione di tracce di solvente negli oli alimentari, il contenuto di metalli pesanti nei vari alimenti e di asbesto nei vini.

Sul piano microbiologico è proseguito lo studio del botulismo come fatto infettivo infantile ed è stato preso in considerazione il ruolo del miele, quale veicolo delle spore di Clostridium botulinum.

3. Metodiche analitiche

E' stata elaborata una metodica di cromatografia liquida ad alta risoluzione per la contemporanea determinazione delle vitamine A ed E generalmente contenute in bassa concentrazione nei prodotti dietetici.

In collaborazione con il Laboratorio di Chimica del Farmaco, è stata confermata mediante spettrometria di massa la veridicità della ipotesi sulla formazione delle oleil-anilidi, ritenute responsabili dei casi di intossicazione verificatisi in Spagna. E' stato messo a punto un metodo di controllo per la ricerca e la determinazione di oleil-anilidi che è stato successivamente discusso ed approvato dall'apposita Commissione CEE.

Nel campo microbiologico sono proseguiti gli studi sulla determinazione dei residui di antibiotici nelle carni fresche, e si è evidenziata la possibile interferenza nel dosaggio della spiramicina da parte delle sostanze grasse presenti in alcuni mangimi.

Sono state utilizzate tecniche di immunofluorescenza combinate con procedimenti di controcolorazione al fine di evidenziare la presenza di salmonelle negli alimenti.

LABORATORIO DI BIOLOGIA CELLULARE E IMMUNOLOGIA

Il Laboratorio di Biologia Cellulare e Immunologia ha svolto attività di ricerca secondo le linee programmatiche definite nelle relazioni degli anni precedenti e in accordo con i compiti ad esso affidati dalle attuali norme legislative.

I programmi di ricerca svolti nell'ambito del Settore Malattie sono stati rivolti sia allo studio delle Malattie infettive sia a quello delle Malattie non infettive.

1. MALATTIE INFETTIVE

1.1. Malattie batteriche

a) Tossine proteiche. Nell'ambito degli studi sui meccanismi molecolari dell'azione di tossine proteiche da enterobatteri è stata studiata con tecnica di fotomarcatura la topologia della interazione della tossina colerica con liposomi contenenti il ganglioside G_{M1} , recettore della tossina stessa. Sono stati anche condotti studi volti a chiarire l'influenza dei meccanismi di "uptake and release" delle tossine nei processi di intossicazione.

b) Infezioni respiratorie acute in soggetti in età pediatrica. La struttura fine della Legionella pneumophila è stata studiata su un ceppo di controllo (Centre for Disease Control, Atlanta-U.S.A.), e su un secondo recentemente isolato in Istituto.

1.2. Malattie virali

Enteriti infantili di natura virale. È stato avviato un programma di sorveglianza della durata di un anno, volto ad ottenere una più significativa valutazione microbiologica del rilievo che le infezioni da rotavirus assumono nelle enteriti dell'immaturato. Sono stati raccolti ed esaminati al microscopio elettronico circa 2000 campioni fecali relativi ad oltre 250 neonati prematuri o dismaturi, ricoverati nell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. I dati raccolti suggeriscono il mantenimento di attività di sorveglianza necessaria per determinare eventuali interventi mirati sia di ordine preventivo che terapeutico.

1.3. Malattie parassitarie

a) Malaria. Il programma tende alla possibile produzione microbiologica di antigeni della malaria. È stato ottenuto DNA di P. berghei a peso molecolare elevato, che è stato clonato nel fago λ 47.1 individuando i geni che vengono trascritti, mediante ibridazione con DNA messaggero poli A⁺.

Studi per la caratterizzazione del genoma del P. berghei, in relazione ad eventuali differenze fra le varie forme del ciclo, hanno suggerito un meccanismo differenziativo basato su un processo di amplificazione genica.

b) Tripanosomiasi. Studi sul DNA del Kinetoplasto di *Tripanosoma* hanno portato all'elaborazione di un modello, nel quale i "mini-circles" potrebbero assumere il significato di replicon senza geni.

c) Echinococcosi umana. Sono stati isolati e caratterizzati alcuni antigeni di Echinococcus granulosus che sono risultati reattivi con sieri di pazienti affetti da idatidosi. È stato messo a punto un metodo immunoenzimatico, su piastra, per la determinazione delle IgE specifiche per i vari antigeni di echinococco purificati in laboratorio.

Le ricerche di cui ai punti a), b) e c) sono state in parte sostenute dall'OMS.

d) Eosinofili umani e malattie parassitarie. Differenze ultrastrutturali sono state messe in evidenza tra eosinofili circolanti di donatori sani e di soggetti infestati da parassiti. Sono state separate, mediante centrifugazione in gradiente multiplo discontinuo, due subpopolazioni di eosinofili provenienti da soggetti parassitati.

2. MALATTIE NON INFETTIVE

2.1. Ricerche di biologia molecolare.

a) Radiazioni ultraviolette e meccanismi di riparazione nei procarioti ed eucarioti. Sono stati effettuati esperimenti volti ad approfondire i punti seguenti: 1) effetto copia e riparazione dei danni della radiazione U.V.; 2) trasformazione negli eucarioti; 3) rapporto tra replicazione e riparazione dei danni della radiazione U.V.

b) Acidi nucleici. Sono continuati gli studi sulla flessibilità della molecola del DNA, mediante misure ottenute con metodiche diverse e sulla base di trattazioni teoriche. Sono stati completati infine studi spettroscopici sull'interazione di ioni metallici con RNA ribosomiale.

c) Membrane biologiche. In relazione al problema delle adesività cellulari sono state studiate le interazioni di polisaccaridi neutri con membrane biologiche e loro modelli. Sono stati identificati fenomeni cellulari quali transizioni di fase e processi di risigillamento di membrana, che accompagnano le alterazioni dell'eritrocita umano durante la vita cellulare ed in seguito a stati patologici. Con metodi di fluorescenza ed NMR è stata studiata l'interazione del triptofano con membrane lipidiche.

Sono state caratterizzate le proprietà strutturali e conformazionali della melittina, peptide cationico isolato dal veleno d'ape e ne sono state definite le interazioni con membrane fosfolipidiche.

d) Rivelazione e tipizzazione di fibre minerali presenti nell'ambiente mediante tecniche di microscopia elettronica. Sono state utilizzate tecniche di microscopia elettronica per la rivelazione e il dosaggio di fibre di asbesto inquinanti talchi industriali, commerciali e per uso farmaceutico per il riconoscimento e il dosaggio di fibre minerali aro-disperse.

Altre ricerche hanno riguardato i seguenti temi:

e) Sviluppo della tecnologia dei film in microscopia elettronica.

f) Studi metabolici in sistemi tessutali e cellulari mediante ^{31}P RMN.

g) Interazioni proteine-ligandi.

2.2 Ricerche di immunologia

a) Studio della risposta immunitaria in vitro. Studi sulla risposta immunitaria nell'uomo con metodi in vitro hanno mostrato la possibilità di modulare la risposta con antisieri diretti contro sottopopolazioni di cellule T o contro antigeni Ia. Sono state definite le condizioni ottimali per indurre risposta secondaria in vitro all'ovalbumina in linfociti del sangue periferico di coniglio. Sono stati studiati gli effetti dell'interferone sulla generazione di cellule ad attività citotossica in colture linfocitarie miste.

b) Studio al microscopio elettronico della superficie cellulare di linfociti umani. Sono state analizzate le differenze ultrastrutturali tra popolazioni e sottopopolazioni di linfociti umani. È stata analizzata, con la tecnica del freeze-fracturing, la membrana citoplasmatica delle cellule Raji.

c) Immunochimica. Sono stati avviati studi strutturali ed immunochimici su vaccini polisaccaridici isolati dalla capsula di batteri della specie Neisseria meningitidis, che hanno permesso di evidenziare alcune relazioni tra dimensione molecolare, proprietà idrodinamica delle catene e stato conformazionale del "backbone" polisaccaridico.

E' stata inoltre studiata l'induzione di linfociti T "helper" e "suppressor" specifici per azobenzene arsonato (ABA) e se ne è valutata l'attività in vitro.

Altre ricerche hanno riguardato i seguenti temi:

- d) Collagenopatie (purificazione e caratterizzazione dei principali antigeni nucleari).
- e) Standardizzazione immunologica (tipizzazione tissutale; proprietà immunologiche e strutturali dei componenti ad elevato peso molecolare presenti in preparazioni di immunoglobuline iniettabili; rivelazione e titolazione di anticorpi antitetanici mediante saggio immunoenzimatico; utilizzo di tecniche radioimmunologiche ed immunoenzimatiche per l'analisi dell'HBsAg in sieri umani ed emoderivati).

LABORATORIO DI CHIMICA DEL FARMACO

L'attività di ricerca sviluppata nel Laboratorio di Chimica del Farmaco ha seguito le seguenti linee:

1. PROPRIETA' E STRUTTURA DI COMPOSTI DI INTERESSE FARMACEUTICO E BIOLOGICO.

1.1 Effetti di modifiche chimiche nella molecola della colchicina. E' stata sintetizzata la colchicina (C-17-idrossicolchicina), presente come alcaloide minore in preparati commerciali di colchicina. La sintesi è stata ripetuta per idrossiacetilare la demecolcina. L'attività antimitotica e la tossicità di questi nuovi derivati sono paragonabili a quelle della colchicina. Sono state inoltre sintetizzate alcune N-acilideacetilcolchine che mostrano elevata attività nello screening *in vitro* (affinità di legame verso la proteina del microtubulo) e nel test *in vivo* (P388 - leucemia linfocitica).

1.2 Studio di nuove molecole ad attività psicotropa. Sono state portate a termine le sintesi di alcune indolo-1,4-benzodiazepine di 2- e 3-ammino-1,4-benzodiazepine e benzofuro (3,2-e) (1,4) diazepine; sono stati conclusi gli studi sulla reattività di 2-acil-3-amminobenzofurani con idrazine.

1.3 Isolamento e determinazione della struttura di sostanze di origine naturale. Da una Loganiacea sudamericana, *Strychnos hirsuta*, sono stati isolati due nuovi alcaloidi indolici: la strychnoisutina e la tetraideidrostrychnoisutina.

Dalla *Ritchia longipedicellata* dell'Africa equatoriale è stata isolata la cleomina, tiossazolo correlato ai senfoli e responsabile dell'attività rubefacente ed antireumatica.

Altri studi hanno riguardato: a) la messa a punto di un metodo di screening da condursi "in field" su sostanze naturali con particolari gruppi funzionali; b) lo studio mediante RMN di ^{13}C degli alcaloidi monomeri dimeri isolati da *Strychnos*; c) la valutazione dello screening per alcaloidi su *Strychnos* sudamericane, con particolare riguardo all'akagerina, alcaloide tetraciclico isolato anche da varie *Strychnos* africane.

1.4 Ricerche di fitochimica e chimica microbiologica. Sono stati isolati lattoni sesquiterpenici da nuove piante e se ne è valutata l'attività citotossica *in vitro*. Da filtrati di cultura di *Fusicoccum amygdali* Del., si è isolata una nuova fusicoccina, la 3- α -idrossifusicoccina.

E' stata studiata la 3 α -idrossilazione per via chimica della fusicoccina. Nel programma di modificazioni chimiche della fusicoccina, si è rivista la struttura di un suo prodotto di ossidazione e si è ottenuto l'epimero in 9.

1.5 Interazioni molecolari tra sistemi di interesse biologico. E' stato valutato il carattere di elettrone-donatore dell'imipramina e della clorimipramina nei confronti di alcuni elettrone-accettori presi come strutture modello del NAD^+ .

Nello studio dei rapporti struttura-attività di alcune idrossipiridine, dotate di potenziale attività antitumorale, sono stati sviluppati calcoli teorici relativi alla struttura elettronica delle diverse forme tautomeriche ed isomeriche delle di-idrossipiridine.

1.6 Biodisponibilità e bioequivalenza di preparazioni farmaceutiche. I tempi di dissoluzione in vitro delle compresse di glibenclamide sono stati correlati con livelli ematici del medicamento, del glucosio, dell'insulina, del glucagone e del C-peptido.

2. APPLICAZIONI DI TECNICHE ANALITICHE (cromatografia, spettrometria di massa, assorbimento atomico, ecc.) alla soluzione di problemi specifici del settore "controllo di farmaci".

Particolare attenzione è stata rivolta a:

- separazione di principi attivi;
- identificazione e dosaggio di principi attivi o loro metaboliti in tessuti, liquidi biologici e alimenti (vedi contratto CNR-ISS n. 81.01913.95 "Metodologie analitiche nel settore dei composti di chimica fine con applicazione nell'alimentazione");
- identificazione e dosaggio di impurezze nei principi attivi;
- indagini nell'ambito del progetto TO-DI (ISS-CNR). Questo programma in collaborazione con il CNR, tende a raccogliere dati relativi alla caratterizzazione dell'abuso di droga in particolari fasce di popolazione a rischio, sia allo scopo di individuare limiti e caratteri del fenomeno sia per mettere a punto un sistema di monitoraggio dell'abuso di droga. Sono state definite le condizioni operative più idonee alle U.S.L., ai fini di una applicazione di questo sistema agli accertamenti degli stati di tossicodipendenza;
- caratterizzazione dei materiali di riferimento per analisi organica;
- studio dei criteri di qualità e di sicurezza dei gas medicinali.

LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA

Il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ha svolto attività di ricerca nei seguenti settori:

1. *Èpidemiologia delle malattie croniche*

L'attività di ricerca in questo campo si è sviluppata lungo tre programmi.

Nell'ambito del "Seven countries study on cardiovascular diseases", sono proseguiti gli studi sui fattori di rischio della cardiopatia coronarica e di altre condizioni croniche in campioni di popolazione seguiti longitudinalmente. Su 36 fattori di rischio coronarico, o condizioni supposte tali, sono stati identificati 13 fattori che corrispondevano ai requisiti richiesti; di questi fattori 8 hanno dimostrato di essere realmente predittivi (età, stato civile, colesterolemia, fumo di sigarette, pressione arteriosa, alcune alterazioni dell'elettrocardiogramma, rapporto di statura seduta/statura in piedi, arco senile).

Nell'ambito del "Progetto romano di prevenzione della cardiopatia coronarica (PP-CC)", è stata dimostrata mediante analisi multifattoriale una consistente riduzione dell'incidenza di alcune complicanze cardiovascolari negli ipertesi trattati rispetto a quelli non trattati.

E' stato avviato un "sistema di registrazione della cardiopatia coronarica e degli accidenti cerebrovascolari": uno studio pilota ha accertato che, per determinati standard ospedalieri, l'accuratezza delle diagnosi per evento coronarico ed evento cerebrovascolare è dell'ordine dell' 85-95 per cento.

2. *Sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive*

Nel 1981 è divenuto operativo il Sistema Informativo Rapido sulle Malattie Infettive (SIRMI), che si propone di assicurare un'informazione tempestiva atta a prevenire o a interrompere precocemente catene di diffusione delle singole infezioni. Il sistema è basato su esperienze epidemiologiche internazionali proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Caratteristiche peculiari del SIRMI sono la trasmissione, l'elaborazione dei dati, e la diffusione delle informazioni dal centro alla periferia in tempi utili e rapidi. Il SIRMI, la cui sperimentazione è iniziata dopo il sisma del novembre '80 durante la sorveglianza delle malattie infettive nell'area terremotata, si è esteso su scala nazionale all'inizio dell'estate '81. Poiché la partecipazione è su base volontaria notevoli sono state le difficoltà, soprattutto di carattere burocratico che hanno ostacolato i contatti fra l'Istituto e gli operatori periferici, protraendo quindi notevolmente i tempi di attuazione del sistema. Le malattie infettive oggetto del SIRMI sono 21, tra le 64 notificabili, scelte secondo criteri di logica epidemiologica e cioè: 1) malattie la cui incidenza è suscettibile di interventi operativi; 2) malattie rilevanti per la sanità pubblica (alta contagiosità, alta letalità, ecc.) e 3) malattie la cui frequenza media è suggestiva di endemie. La trasmissione dei dati delle notifiche di queste 21 malattie avviene in due fasi: 1) le USL compilano settimanalmente una scheda sulla base delle notifiche dei casi sospetti e/o accertati; 2) i dati raccolti dalle USL e trasmessi dai centri regionali sono immessi su calcolatore, elaborati e distribuiti alla periferia attraverso il "Bollettino epidemiologico nazionale (BEN)" entro tre giorni dalla ricezione telefonica.

A seguito del sisma del novembre 1980 è stato istituito un sistema di sorveglianza delle malattie che ha permesso di contenere gli interventi ciechi e immotivati sulla popolazione e di mirare l'uso delle risorse sanitarie al migliore utilizzo.

Nell'ambito delle infezioni ospedaliere è stato avviato e completato lo "Studio nazionale sulle infezioni ospedaliere (SNAIO)"; in collaborazione con la III Clinica medica dell'Università di Roma è stata condotta un'indagine epidemiologica su un focolaio di Sepsi da Pseudomonas aeruginosa in un reparto di leucemici identificandone il modo di trasmissione.

E' stata inoltre completata un'indagine descrittiva sullo stato attuale della lebbra in Italia ed è stato approntato un programma di controllo dell'infezione.

E' continuato il monitoraggio delle infezioni da enterobatteri avviato nel 1980 ed è stato avviato uno studio collaborativo con 15 ospedali o centri universitari per la sorveglianza delle infezioni pneumococciche.

Sono state ultimate le ricerche su un'epidemia da Legionella pneumofila e sono stati compiuti ulteriori interventi legati ad altri episodi epidemici da Legionella.

3. Epidemiologia del melanoma

In uno studio retrospettivo è stato messo in evidenza l'andamento ascendente dell'incidenza del melanoma, e si sono presi in considerazione alcuni fattori che si ritengono ad esso associati (sesso, età, sede anatomica).

4. Modelli matematici di sistemi sanitari

E' stato condotto uno studio di fattibilità per un programma che preveda la messa a punto e l'utilizzazione di modelli matematici per lo studio e la pianificazione di sistemi sanitari. Esso si basa sullo studio teorico dei principali modelli, messi a punto dall'International Institute for Applied Systems Analysis, sull'acquisizione ed adattamento dei programmi di calcolo relativi ai modelli per la stima della morbosità e sulla validazione di tali modelli per mezzo del confronto dei risultati da essi forniti con alcuni dati epidemiologici italiani altrimenti noti.

5. Archivio di mortalità ISTAT

E' stato messo a punto un archivio che permette di accedere in modo semplice e rapido ai dati di mortalità ISTAT estratti dai nastri in possesso del Laboratorio. Sono inoltre stati introdotti i dati relativi alla popolazione italiana (disaggregata in Nord, Centro e Sud, 1972-1978) ed è stato predisposto un programma per il calcolo dei tassi di mortalità standardizzati.

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA

L'attività di ricerca del Laboratorio di Farmacologia si è svolta secondo cinque settori: Farmacologia cardiovascolare, Farmacologia biochimica, Psicofarmacologia, Farmacologia endocrina e Neurofarmacologia.

1. FARMACOLOGIA CARDIOVASCOLARE

1.1 Fisiopatologia cardiopolmonare

Componenti bronchiali. Lo studio quantitativo sul preparato cuore polmoni di cavie delle reazioni bronchiali ai metaboliti dell'acido arachidonico (A.A.) non ha confermato la piena sovrapposibilità degli effetti della somministrazione esogena e della liberazione endogena di metaboliti dell'A.A.

Componente cardiaca. È stata documentata l'azione coronario costrittrice in vitro di alcuni componenti delle soluzioni cardioplegiche che può portare a una ridotta protezione del muscolo cardiaco nella cardioplegia fredda.

Altre ricerche hanno riguardato: la reattività vascolare in modelli a diversa integrazione funzionale con particolare riguardo all'influenza dei diversi metodi di tonicizzazione sulle risposte rilascianti dei vasi isolati in vitro, e agli effetti degli anestetici generali sulle risposte ipotensive arteriose nel ratto spinale e in quello intatto.

1.2 Misura non invasiva dello stato di ossido-riduzione dei tessuti

Tecniche di spettrometria nell'infrarosso prossimo e di termoflussimetria, applicate allo studio del distretto cerebrale in ratti sottoposti a exanguino-trasfusione con fluorocarboni, hanno permesso di identificare la bande spettrali che riflettono lo stato di ossido-riduzione del citocromo a , a_3 , il livello di ossigenazione dell'emoglobina e la quantità di sangue presente nel tessuto.

2. FARMACOLOGIA BIOCHIMICA

2.1 Acetilcolinesterasi e sue forme molecolari nell'intossicazione cronica da composti organofosforici nel ratto adulto e durante il periodo di sviluppo.

Il ruolo della frazione solubile e delle varie forme molecolari dell'ach-esterasi cerebrale nel recupero dell'attività enzimatica dopo trattamento acuto con DFP è stato documentato sui ratti allo stato fetale, neonatale e adulto e si sono definite le correlazioni fra questi dati e la tossicità del DFP.

Il problema dei rapporti struttura-attività delle sostanze ach-simili è stato studiato utilizzando alcuni isomeri *cis*- e *trans*- di derivati isopropil-metil-acetil piperidinici e preparazioni purificate di ach-esterasi specifica e colinesterasi non specifica.

3. PSICOFARMACOLOGIA

3.1 Meccanismi della tolleranza comportamentale agli organofosforici dotati di azione anticolinesterasica.

Lo sviluppo di queste forme di tolleranza, in particolare della componente behaviorally augmented dimostra l'insufficienza degli attuali modelli unifattoriali basati su modifiche dei recettori muscarinici.

3.2 Analisi dei fenomeni dissociativi (dipendenza dallo stato): interazioni tra tipo di prodotto e tipo di situazione sperimentale.

Lo studio delle conseguenze dei cambiamenti di stato sull'andamento delle attività motoria e dell'abituazione nel topo ha messo in evidenza che gli effetti della clorpromazina e i relativi fenomeni di abituazione sono indipendenti dallo stato. Una dipendenza dallo stato si evidenzia, viceversa, a seconda delle dosi impiegate, nei confronti degli effetti del diazepam o dei fenomeni di rimbalzo che seguono la sospensione del trattamento.

E' stato inoltre confermato l'importante ruolo della frazione solubile e delle forme molecolari intermedie nei processi di recupero dell'attività enzimatica durante e dopo il trattamento cronico del ratto adulto.

3.3 Analisi dei meccanismi responsabili della attivazione o soppressione di risposte comportamentali da parte di eventi a carattere punitivo.

L'analisi dei fattori, che determinano l'entità di due componenti dell'effetto del blocco muscarinico centrale con scopolamina (inibizione e disinibizione della risposta), dimostra che le proporzioni relative dei due tipi di effetti dipendono sia dai rapporti temporali fra instaurazione del trattamento e periodo di addestramento, sia dalle condizioni di trattamento durante l'acquisizione del condizionamento di evitamento attivo antecedente alla discriminazione. Di conseguenza il blocco muscarinico si riflette in una perseverazione di tendenze di risposta piuttosto che in una perseverazione di risposte in sé e per sé. A conferma delle ipotesi che ne derivano, l'effetto della scopolamina, in assenza di eccesso di punizioni per risposte ai segnali di "non andare", consiste esclusivamente nella componente di disinibizione della risposta.

3.4 Indagini sullo sviluppo neurocomportamentale nel topo: costruzione di un paradigma di riferimento e modalità d'azione di trattamenti eseguiti durante periodi critici.

Ricerche di messa a punto e di verifica metodologica hanno portato a definire profili di sviluppo differenziale della sensibilità a challenges farmacologici di tipo standard (anfetamina, scopolamina). Tali prove hanno sostanzialmente confermato che la sensibilità agli effetti attivanti dell'anfetamina compare in fasi precoci dello sviluppo, e che gli effetti attivanti più evidenti della scopolamina compaiono solo intorno alla terza settimana di vita post-natale.

4. FARMACOLOGIA ENDOCRINA

4.1 Ruolo di alcuni fattori ipotalamici nello sviluppo del sistema nervoso.

Con sistemi di decodificazione del tracciato elettroencefalografico sono state individuate alcune linee di tendenza dello sviluppo nel topo neonato, confrontabili con analoghi parametri biochimici e/o comportamentali.

4.2 Fisiopatologia di alcuni dismetabolismi proteici ereditari.

In bambini affetti da iperfenilalaninemia, l'applicazione di metodiche semiquantitative di analisi elettroencefalografica ha permesso di evidenziare una correlazione significativa tra le alterazioni critiche elettroencefalografiche e la durata di latenza della dietoterapia.

Altre ricerche hanno riguardato: l'analisi elettroencefalografica degli effetti indotti da pesticidi organofosforici e loro metaboliti sul sistema nervoso centrale; l'analisi di struttura dello spettro EEG nella concussio cerebri del topo e gli effetti sul ciclo sonno-veglia del topo di alcuni derivati benzodiazepinici.

5. NEUROFARMACOLOGIA

5.1 Studio degli effetti centrali di peptidi morfino-simili.

Ricerche sugli effetti EEG e comportamentali nel ratto e nel coniglio della dermorfina, del suo belzilderivato, di due analoghi sintetici della metenkefalina e della ceruletide, hanno dimostrato che dermorfina e gli analoghi metenkefalinici posseggono uno spettro farmacologico analogo, e molto simile a quello della morfina.

5.2 Analisi neurofarmacologica dei sistemi GABAergici.

E' stato dimostrato nel ratto e nel coniglio che la tolleranza all'effetto sedativo ed a quello anticonvulsante del diazepam si accompagna a un aumento dell'attività elettroencefalografica rapida e a una ridotta capacità del GABA di aumentare il legame delle benzodiazepine ai loro siti specifici di captazione nel cervello.

Studi sulle interazioni fra i siti di captazione, specifici per gli oppiacei, e l'unità funzionale formata dal sito di captazione delle benzodiazepine e dal recettore del GABA hanno mostrato che il naloxone è in grado di operare una modulazione per inibizione non competitiva sul recettore postsinaptico del GABA.

Lo studio dell'attività proconvulsivante del naloxone e di quella anticonvulsivante della morfina e ciclazocina in modelli di epilessia sperimentale ha messo in evidenza una attività modulatoria degli oppiacei sia sul sistema GABAergico che glicinergico.

LABORATORIO DI IGIENE DEL LAVORO

Il Laboratorio di Igiene del Lavoro ha sviluppato i seguenti programmi di ricerca:

1. **Analisi della persistenza e della mobilità nell'ambiente di alcuni composti aromatici polialogenati, selezionati tra quelli di maggior interesse igienico-sanitario. E' in corso uno studio dell'assorbimento della TCDD nel coniglio da parte di polvere di terreno della zona A di Seveso.**
2. **L'informazione di base per le indagini epidemiologiche nell'ambiente di lavoro. Le indagini riguardano gruppi di lavoratori esposti a rischi specifici in alcuni comparti produttivi, in particolare nei porti (studio policentrico) e nei settori delle ceramiche, dell'industria estrattiva e delle acciaierie. Altre ricerche tendono ad elaborare e a standardizzare alcuni test di funzionalità respiratoria, al fine di migliorare le loro applicazioni per le indagini epidemiologiche. E' stato infine svolto un censimento delle attività di ricerca che hanno luogo in Italia nel campo della prevenzione della patologia da ambiente di lavoro.**
3. **Studi tossicologici sperimentali in rapporto con le polineuropatie nella industria calzaturiera. Nell'ambito di questo programma, è stato portato a termine uno studio comparativo dei metaboliti dell'n-esano nelle urine e nel sangue di animali sperimentali.**
4. **Studio delle forme molecolari delle colinesterasi (eritrocitarie e plasmatiche) in rapporto con l'esposizione professionale a composti organofosforici. E' stato condotto uno studio sui profili isoenzimatici delle colinesterasi ematiche in lavoratori esposti a insetticidi organofosforici, indirizzato all'individuazione di test biochimici adatti al monitoraggio biologico. Sono inoltre proseguite le ricerche sui profili isoenzimatici delle colinesterasi ematiche di ratti normali e trattati con un composto organofosforico.**
5. **Asbesto e fibre minerali. Sono proseguite le ricerche tendenti a definire le procedure e le metodologie atte al campionamento, alla preparazione del campione per le successive analisi strumentali, al riconoscimento e al dosaggio di vari tipi di fibre di asbesto. Indagini preliminari sono state condotte in ambienti di lavoro e su campioni di uso industriale, farmaceutico e cosmetico. E' stata inoltre messa a punto una metodica di determinazione delle fibre di asbesto in microscopia ottica a luce polarizzata, mentre è iniziato lo studio della applicabilità della spettroscopia all'infrarosso al loro dosaggio.**

LABORATORIO DI IGIENE DEL TERRITORIO

L'attività di ricerca sviluppata nel Laboratorio di Igiene del Territorio ha seguito le seguenti linee:

1. Inquinamento atmosferico

Lo studio della distribuzione delle concentrazioni di biossido di zolfo, di solfati e delle particelle sospese nell'aerosol di Roma, e l'identificazione di un gradiente verticale di concentrazione per le particelle sospese, non dimostrabile nel caso dei solfati, avalla l'origine secondaria di questi ultimi. Indagini, condotte sulla zona urbano-industriale di Piombino, hanno messo in evidenza i rapporti tra lo stato dei diversi impianti di produzione ed il deterioramento della qualità dell'aria.

Lo studio delle emissioni di metalli in tracce, condotto su quattro diversi forni di incenerimento di residui solidi urbani, ha permesso di individuare alcuni fattori condizionanti la potenzialità inquinante dell'aria per questo tipo di impianto. Sono state continuate le ricerche analitiche sui metodi per la determinazione di immissioni e di emissioni inquinanti.

2. Inquinamento dell'acqua

Nel campo della salvaguardia delle acque potabili è stato valutato il significato della determinazione del carbonio organico nei test di biodegradabilità. In uno studio epidemiologico sono state esaminate le correlazioni fra composizione dell'acqua potabile e cardiopatie coronariche.

Per le acque superficiali sono stati sviluppati metodi per la determinazione della degradabilità biotica e analizzate le conseguenze sanitarie dell'inquinamento idrico. In collaborazione con il Laboratorio di Alimenti è stata esaminata l'influenza delle acque di ricostituzione sulla composizione dei lattini in polvere destinati alla prima infanzia.

Per le acque marine sono proseguiti gli studi sul fito-plancton, sulle metodologie di rilevamento dei fattori microbici e sulla correlazione tra concentrazioni batteriche ed inquinamento delle acque destinate alla balneazione.

3. Inquinamento del suolo

Sono state studiate le interazioni tra composti provenienti dal trattamento dei rifiuti solidi urbani e terreni di spargimento. Sono stati condotti anche studi sull'alterazione del suolo per effetto della presenza di ratti e di conigli randagi. Questi studi si correlano con quelli rivolti alla tutela delle acque superficiali e delle acque di falda interessate dai fenomeni di percolazione.

4. Inquinamento acustico e problemi di ingegneria sanitaria

Sono stati elaborati modelli matematici atti a fornire i dati previsionali dell'inquinamento acustico nelle aree urbane ed aeroportuali in base ai contributi sui singoli eventi che concorrono alla rumorosità. Sono stati condotti studi sulla trasmissione all'uomo delle vibrazioni prodotte dai mezzi meccanici. Tecniche di analisi dei fenomeni acustici sono state applicate allo studio delle emissioni sonore di alcune specie animali.

5. Tecnologie di salvaguardia ambientale

Ai fini della sorveglianza della contaminazione da idrocarburi delle acque marine, sono stati realizzati campionatori radiocomandati capaci di prelevare in forma sequenziale i sedimenti ed i campioni di acque a diverse profondità ed in superficie.

Sono stati approfonditi i problemi riguardanti le tecnologie di salvaguardia ambientale nei confronti degli inquinamenti da idrocarburi nell'ambiente marino e quelli relativi agli equilibri di solubilità nel trattamento di rimozione degli inquinanti metallici.

LABORATORIO DI MALATTIE BATTERICHE E VIRALI

Nel Laboratorio operano quattro Centri con compiti di referenza a livello nazionale e internazionale per le esigenze di coordinamento e raccolta dati, di consulenza e di ricerca:

- Centro nazionale per le leptospirosi;
- Centro nazionale per l'influenza;
- Centro nazionale per gli enterobatteri patogeni;
- Centro per la tipizzazione fagica degli stafilococchi.

L'attività di ricerca si è svolta sulle seguenti linee:

1. Leptospirosi

Indagini epidemiologiche condotte su una popolazione somala seminomade hanno dimostrato elevati tassi di infezione riferibili alle primordiali condizioni di vita.

Ai fini di una diagnosi sierologica di leptospirosi, sono stati identificati due serovar di leptospira con spettro di reattività allargata alle infezioni da leptospira circolanti in Italia.

In rapporto alla selezione in vitro di mutanti antigeni di leptospira mediante anticorpi monofattoriali, serovar con antigeni di superficie tipizzati sono stati coltivati in presenza di anticorpi monofattoriali (isolati mediante assorbimenti crociati) verso singoli antigeni di superficie.

2. Toxoplasmosi

In base a indagini epidemiologiche sulla prevalenza di anticorpi specifici nella gestante a termine di gravidanza e nel neonato, è in corso una ricerca con lo scopo di verificare l'ipotesi di una anticorpogenesi anamnesticca nella gestante.

3. Aspetti biopatologici e immunopatologici di Candida albicans

Sono stati studiati gli eventi biochimici nel modello di trasformazione ifale indotta da semplici metaboliti in Candida albicans (specific uptake della N-acetil-D-glucosamina; sintesi parietali durante la trasformazione ifale; rapporti con le modulazioni nella sintesi proteica generale). Sono stati ottenuti mutanti agerminativi su cui investigare il metabolismo dell'induttore e la virulenza sperimentale del micete.

E' stato definito il meccanismo d'azione dell'echinocandin, un nuovo antimicotico capace di provocare la lisi di cellule in crescita di lieviti, segnatamente di C. albicans. Sono in corso studi sulle modificazioni della parete cellulare di C. albicans correlabili all'insorgenza della resistenza fenotipica agli antimicotici.

E' stato evidenziato il ruolo dei processi immunologici per l'efficacia della chemioimmunoterapia dei tumori murini sperimentali con l'impiego di frazioni parietali e di cellule intere inattivate di Candida.

4. Infezioni enteriche

Le ricerche hanno preso in considerazione:

- a) la caratterizzazione genetica di alcuni stipti epidemici di S. typhimurium multi-resistenti di origine umana e bovina;
- b) lo studio della flora microbica intestinale di neonati sottopeso, ospitati nel reparto prematuri dell'Ospedale "Bambino Gesù" di Roma;

c) l'identificazione degli agenti patogeni etiologici delle gastroenteriti acute in bambini di età compresa tra 0 e 2 anni, in collaborazione con la Cattedra di Puericoltura della II Facoltà di Medicina di Napoli;

d) lo studio preliminare ultrastrutturale di uno stipe anomalo di Vibrio cholerae non 0-1.

5. Infezioni da Legionella species

Sono in corso indagini pilota di carattere epidemiologico.

6. Infezioni respiratorie

Le ricerche sono orientate:

a) su indagini collaborative (Clinica ginecologica di Roma e Ospedale S. Carlo di Milano) tendenti ad acquisire dati finora non disponibili a livello nazionale sulla prevalenza dei vari sierotipi di streptococco di gruppo B nelle gravide e nei neonati. I dati riscontrati, sovrapponibili a quelli di altri paesi europei, sono inferiori a quelli statunitensi;

b) sulla identificazione dei tipi capsulari di Str. pneumoniae che determinano con maggior frequenza casi di malattia in Italia, al fine di valutare il possibile impiego del vaccino 14-valente attualmente disponibile.

I risultati di questa indagine preliminare hanno suggerito la necessità di estendere lo studio a più centri distribuiti in modo omogeneo sul territorio nazionale.

7. Infezioni da batteri anaerobi

Uno studio policentrico, condotto su oltre 1.000 campioni infetti provenienti da diversi Istituti universitari ed ospedalieri italiani, ha portato a isolare nel 41 per cento dei casi un singolo microrganismo anaerobico e nel 58.8 per cento microrganismi aerobi associati ad anaerobi (Bacteroides, pepto-peptostrepto e Clostridi).

8. Caratterizzazione antigenica ed epidemiologica dei virus respiratori ed esantematici

Oltre all'attività svolta quale centro nazionale di riferimento per l'influenza, è stata documentata la diversa immunogenicità di vaccini polivalenti a virus intero inattivato a contenuto antigenico titolato con criteri diversi (Unità internazionali con test di emoagglutinazione; microgrammi di emoagglutinina con la tecnica di immunodiffusione radiale).

Sono state inoltre messe a punto e standardizzate le metodiche immunoenzimatiche per la diagnosi di infezioni da virus influenzali.

Nel campo della vaccinazione antimorbillosa sono state messe in evidenza alte percentuali di mancata sieroconversione nelle vaccinazioni effettuate prima del 15° mese di vita. Esse sono riferibili alla persistenza di anticorpi di origine materna non evidenziabili con la tecnica normalmente usata di inibizione dell'emoagglutinazione (IHA). Le tecniche di immunoaderenza (IAHA), immunoemolisi radiale in gel (SRH) e la tecnica immunoenzimatica ELISA si sono rivelate una valida alternativa al test IHA.

Altre ricerche hanno riguardato lo studio dei virus Herpes simplex tipo 1 e tipo 2 in rapporto ad encefaliti e meningiti e lo studio dell'incidenza di agenti virali nelle affezioni respiratorie acute nel periodo ottobre 1980 - aprile 1981.

9. Enterovirus e virus neurotropi

E' stata avviata una verifica dello stato immunitario della popolazione con una indagine sieropidemiologica in un campione sufficientemente rappresentativo, stratificato per età, classe sociale e area geografica.

Altre ricerche in questo campo riguardano lo studio comparativo di test per la sierodifferenziazione intratipica dei poliovirus e la messa a punto di procedure per la definizione di indicatori di neurovirulenza attenuati.

In rapporto all'eventuale ruolo eziologico dell'infezione da virus Coxsackie B nel diabete mellito giovanile, è stata iniziata una ricerca caso-controllo sul livello di anticorpi neutralizzanti per i virus Coxsackie B1-B6 nei bambini ammalati di diabete giovanile.

10. Arbovirus

Le ricerche sono orientate:

a) sugli aspetti ecologici ed epidemiologici delle infezioni da arbovirus con particolare riguardo all'isolamento, in varie zone della Toscana, di diversi ceppi di un nuovo arbovirus responsabile di infezioni nell'uomo;

b) sul ruolo eziologico degli arbovirus in pazienti con encefaliti e meningiti virali mediante la ricerca sistematica per virus neurotropi comuni e rari in pazienti ricoverati in ospedali della provincia di Firenze con sindromi neurologiche, onde identificare gli agenti interessati a stabilirne l'importanza;

c) sulla patogenicità in vivo ed in vitro di virus del gruppo Phlebotomus fever degli arbovirus, possibili Bunyavirus mediante lo studio dell'infezione nel topo, inoculato con virus Toscana o con il virus Sandfly fever Naples; sulla crescita dei due virus, in diversi sistemi cellulari, al fine di selezionare e caratterizzare i mutanti di placca; sull'infezione da parto dei due virus di linee cellulari di artropode.

11. Patogenesi delle infezioni virali

a) Mediatori umorali nella patogenesi della leucemia di Friend. La crescita in coltura a breve termine in vitro di progenitori eritroidi da topini infettati con virus di Friend è indipendente dall'aggiunta in piastra di quegli ormoni emopoietici precoci (BPA) o tardivi (eritropoietina) che sono necessari alla crescita dei progenitori eritroidi di topini normali. Ciò è stato dimostrato in condizioni di coltura tecnologicamente avanzate (0-4 per cento Siero Fetale) che permettono di avanzare l'ipotesi che gli ormoni emopoietici suddetti giochino un ruolo chiave e al livello dell'insorgenza della leucemia di Friend e nel quadro della progressione delle cellule progenitrici eritroidi infettate dal virus verso stadi di malignità sempre più avanzati.

b) Parametri dell'immunità cellulo-mediata in topi infettati con il virus di Friend. Precocemente dopo infezione con due ceppi di virus di Friend si osserva un'evidente alterazione dei livelli di Fattori Timici Circolanti (= Timosina). Dopo essere caduti a livelli non misurabili, gli ormoni timici progressivamente ritornano a valori normali in animali divenuti nel frattempo chiaramente leucemici. Queste alterazioni funzionali sono accompagnate da altrettanto precoci e marcate localizzazione e replicazione virale nelle cellule reticolo-epiteliali del timo. I dati suggeriscono che l'interazione specifica Virus-Cellule timiche giochi un ruolo importante anche se non decisivo a proposito del "fato" delle prime cellule, trasformate dal virus, che in seguito colonizzano l'animale infetto.

12. Farmaci antivirali

a) Effetti dell'Interferon (IFN) su crescita e differenziamento di cellule emopoietiche normali e leucemiche del topo e dell'uomo. Cellule emopoietiche normali di topo: la somministrazione in piastra di preparazioni parzialmente purificate e pure di IFN murino induce un'inibizione dose-dipendente della crescita e differenziamento dei precursori precoci della serie eritroide. Meno interessati sono quelli precoci della serie mieloide. L'uso di preparazioni pure di IFN permette di evidenziare che non sempre i dati ottenuti con quelle parzialmente purificate sono confermati.

Cellule leucemiche di Friend: è stato dimostrato che il ruolo dei gangliosidi di membrana nel determinismo dello stato antivirale indotto dall'IFN è di importanza secondaria, anche se una certa quota di IFN si lega effettivamente a queste molecole glicolipidiche. Inoltre varianti di cellule di Friend resistenti agli effetti antivirali dell'IFN possiedono gli stessi gangliosidi (qualitativamente e quantitativamente) del ceppo selvaggio.

Cellule leucemiche umane K 562: tutti e tre i tipi di IFN umani disponibili stimolano a basse dosi il differenziamento eritroide di cellule umane K 562 "indotte" con emina o acido butirrico. L'effetto è opposto quando vengano utilizzate alte dosi di IFN.

b) Tecniche di preparazione e purificazione spinte dell'IFN murino ed umano. IFN murino: quantità notevoli di IFN murino da fibroblasti trasformati dal Moloney Murine Sarcoma Virus (cellule C-243-3) sono state preparate mediante un protocollo di induzione basato sul pretrattamento delle colture con Butirrato di sodio (1 mM) ed IFN (100 U/ml) per 24 h, seguito da induzione con Virus della Malattia di Newcastle e post-trattamento con teofillina (5 mM) per 6 h. Si è ottenuto un incremento dei titoli medi di IFN di circa 60-70 volte. Queste preparazioni di IFN sono state purificate mediante cromatografia per affinità su Sefarosio 4B coniugato ad anticorpi monoclonali anti-IFN Beta. Evidenze indirette fanno supporre che si possano ottenere in questo modo preparazioni di IFN Beta puro ad omogeneità.

c) Meccanismo d'azione dell'IFN: studi con varianti di cellule di Friend resistenti all'IFN. Cloni di cellule di Friend resistenti all'induzione dello stato antivirale da parte dell'IFN presentano una importante dissociazione degli effetti di IFN sul differenziamento: sono cioè resistenti agli effetti stimolatori delle basse dosi, ma sono sensibili a quelli inibitori delle alte dosi. Essi inoltre non sono privi del (o dei) recettore per l'IFN (come la maggior parte dei mutanti disponibili) e promettono di essere molto utili per l'approfondimento del ruolo rispettivo delle diverse attività enzimatiche descritte ex novo in cellule trattate con IFN.

LABORATORIO DI PARASSITOLOGIA

1. Malaria

E' stato standardizzato uno schema vaccinale per ratti e topini che ha permesso l'immunizzazione dell'ospite mediante plasmodi inattivati per irradiazione.

Vaccinazioni condotte su topini selezionati geneticamente come buoni e cattivi produttori di anticorpi e su 5 linee pure di topini hanno sottolineato l'importanza dei fattori umorali nella protezione indotta da vaccinazione.

E' stata messa in evidenza una correlazione fra la frazione ripetuta del DNA di Plasmodium berghei e la formazione di oocisti nel vettore; i dati suggeriscono che la differenziazione in gametocita attivo coinvolga l'amplificazione di una porzione del genoma.

Le ricerche entomologiche riguardanti la malaria hanno consentito una più precisa valutazione della capacità vettrice di alcune popolazioni di Anopheles dell'Italia meridionale. In Calabria An. superpictus determina, in alcune località, capacità vettrici superiori al livello critico tali da rendere probabile la trasmissione di casi secondari a partire da casi importati. L'esame elettroforetico di sistemi gene-enzima negli anofelini del gruppo maculipennis ha permesso di procedere a identificazioni precise di tutte le specie criptiche consentendo di precisare alcune caratteristiche ecologiche che differenziano le specie vettrici.

2. Leishmaniosi

Sono proseguiti gli studi sulla distribuzione nel territorio di Grosseto dell'agente etiologico della leishmaniosi sia cutanea che viscerale, attraverso la ricerca dei reservoirs canini e selvatici e della loro diretta o indiretta connessione con la malattia dell'uomo.

Indagini epidemiologiche condotte mediante test sierologici nel cane e mediante intradermoreazione nell'uomo hanno documentato la larga diffusione del parassita e il suo contatto con la popolazione nella zona di Monte Argentario.

Sono stati ottenuti 15 isolati di Leishmania provenienti da uomo, cane, ratto e volpe e mantenuti in criceto-coltura e in azoto liquido. La loro tipizzazione biochimica ha mostrato per tutti lo stesso tipo riferibile al gruppo donovani.

Nel ratto selvatico sono stati descritti i rapporti intercorrenti fra carica parassitaria e anticorpi antileishmania.

3. Tossicosi da punture di artropodi e artropodi molesti

E' stato studiato Rhipicephalus sanguineus come vettore di Rickettsia. Nella periferia di Roma sono stati individuati focolai larvali e rifugi invernali degli adulti. E' risultato inoltre che R. sanguineus, almeno in città, è una zecca monossena il cui ospite è rappresentato dal cane.

Ricerche su Simulium reptans, condotte in provincia di Trento, hanno messo in evidenza i picchi giornalieri dell'attacco massivo, l'influenza dei fattori meteorologici e la presenza di larve del gruppo reptans all'interno della centrale idroelettrica di Avio. Le condotte in gallerie sotterranee e le turbine favoriscono lo sviluppo di questo dittero.

E' stata documentata la presenza in Italia settentrionale di Aedes cantans (vettore di arbovirus nell'Europa centrale) ed è stato studiato il differenziamento genetico esistente tra Culex pipiens e Culex torrentium mettendo in evidenza i sistemi gene-enzima che li caratterizzano.

4. Lotta biologica

Nell'ambito del programma sui metodi di lotta contro i vettori di malattie, è stata valutata l'attività biologica di nuove sostanze insetticide, raccomandate dall'O.M.S., sulle forme acquatiche delle specie di Culicidi che sono o verosimilmente saranno interessate da apparizione della resistenza agli insetticidi tradizionali. Il programma ha preso in considerazione gli effetti su organismi non-target (Daphnia magna) al fine di mettere a punto metodiche aventi un impatto sempre meno sconvolgente per l'equilibrio biologico.

5. Parassitismo intestinale

Sono state evidenziate le relazioni esistenti tra accrescimento infantile e parassitismo intestinale. I parassiti A. lumbricoides, H. nana e G. intestinalis sono quelli maggiormente responsabili del ritardo nell'accrescimento ponderale.

LABORATORIO DI PATOLOGIA NON INFETTIVA

Il Laboratorio di Patologia non Infettiva ha svolto attività di ricerca su:
Malattie ematologiche e Malattie endocrine e del metabolismo.

1. MALATTIE EMATOLOGICHE

L'attività di ricerca si è sviluppata sulle seguenti linee:

1.1 Emoglobinometria e Emocitometria

L'attività svolta riguarda essenzialmente problemi di standardizzazione e controllo di qualità (dosaggio di Hb e di Hb A₂) e problemi di razionalizzazione nel campo della nomenclatura e delle unità di misura in ematologia (P.F. del CNR: Medicina Preventiva-Sottoprogetto Malattie Ereditarie dell'Eritrocita e Sottoprogetto Analisi Cliniche di Laboratorio).

1.2 Deficit enzimatici del globulo rosso e anemie emolitiche

L'attività svolta come Laboratorio di riferimento nazionale per l'individuazione dei deficit enzimatici, correlati ad una patologia emolitica, e per la caratterizzazione biochimica e funzionale delle varianti enzimatiche, responsabili di tale patologia, ha portato allo sviluppo delle seguenti ricerche:

- Studio sistematico di nuove varianti enzimatiche.
 - Studio del metabolismo eritrocitario in diverse patologie emolitiche.
 - Rapporti tra invecchiamento del globulo rosso e fisiopatologia delle anemie emolitiche.
- In particolare è stato messo a punto un metodo per il frazionamento dei globuli rossi in sub-popolazioni con diversa età media.

In collaborazione con la Cattedra di Ematologia dell'Università di Roma, sono stati ottenuti "neociti" arricchiti fino al 30 per cento di cellule con età compresa fra 1 e 7 giorni.

1.3 Rapporti tra struttura e funzioni delle varianti emoglobiniche

Il Centro di riferimento nazionale per le Emoglobinopatie ha studiato i rapporti tra struttura e funzione delle varianti strutturali dell'Hb A. Sono state individuate due nuove sostituzioni mai descritte in precedenza: l'Hb Siena, nuova variante dell'Hb fetale, dove la posizione 121 della catena γ è occupata da un residuo di Lisina che sostituisce un residuo di acido glutammico e una seconda variante è caratterizzata dalla sostituzione acido Aspartico-Tirosina nel quinto peptide della catena β . È stato completato inoltre uno studio epidemiologico sulla diffusione delle varianti emoglobiniche in alcune aree e regioni italiane.

1.4 Sindromi talassemiche

Dopo una prima fase di acquisizione e messa a punto delle tecniche relative allo studio del DNA genomico di soggetti talassemici ha avuto inizio lo studio, che ha come obiettivo l'acquisizione di dati circa le frequenze relative del tipo β^+ e β^0 talassemico nell'Italia meridionale e circa la presenza di linkage disequilibrium tra determinante beta-tallemico

e siti di restrizione polimorfici. In collaborazione con la II Clinica ostetrica dell'Università di Roma, uno studio sulle beta-talassemie omozigoti ha permesso di osservare come, in presenza del/dei determinanti della persistenza ereditaria dell'Hb F (HPFH), il quadro clinico caratteristico degli omozigoti beta-talassemi (morbo di Cooley) venga notevolmente attenuato, per la efficiente espansione del compartimento delle cellule F che è tale da assicurare a questi soggetti un livello di Hb di circa 10 g/dl costituito essenzialmente da Hb F. Sono stati completati anche gli studi a livello del DNA genomico mediante enzimi di restrizione.

1.5 Regolazione dell'Hb sintesi in condizioni fisiologiche e patologiche

a) "Switch" dell'Hb. Indagini sui meccanismi cellulari e molecolari che regolano l'espressione dei geni globinici hanno permesso di formulare un modello unitario della regolazione dell'Hb sintesi, che comprende l'ontogenesi ("switch" perinatale dell'Hb) e la citogenesi (produzione di F- ed A- cellule nell'adulto). Tale modello prevede: a) l'esistenza di un singolo clone di progenitori eritroidi, dotati di un programma genetico per la produzione di Hb F ed A, che viene riprogrammato nella fase perinatale; b) la progressione di una "onda trascrizionale" lungo i geni non- α durante la differenziazione eritroide, sia nel feto che nell'adulto; c) la possibile esistenza di mitosi asimmetriche a livello degli eritroblasti adulti, dalle quali originino cellule con differente corredo di geni globinici attivati.

b) Eritroleucemie. Sono state confermate ed ampliate le osservazioni iniziali sulle capacità di linee cellulari eritroleucemiche umane (K 562, KG 1) di sintetizzare Hb embrionali (Portland, Gower I e II) e Hb F. È stato documentato il basso livello di sintesi globinica (> 0,5 per cento), anche nelle cellule non indotte e il ruolo dell'emina come agente inducente capace di rilevanti effetti qualitativi e quantitativi.

c) Sindromi talassemiche. È stata analizzata la sintesi delle catene globiniche in colonie eritroidi di pazienti con vari disordini della sintesi di Hb. Nei pazienti con HPFH di tipo eterocellulare, l'aumento della produzione di Hb F può essere mediato da un'alterata transizione dalla fase iniziale γ a quella tardiva β .

In un paziente $\delta^\circ\beta^\circ$ -talassemico omozigote il rapporto $^G\gamma/A\gamma$ più elevato nelle colonie mature che non in quelle immature suggerisce una selezione in vitro dei cloni eritroidi con maggiore capacità di sintesi delle catene γ e un quoziente $^G\gamma/A\gamma$ più elevato.

1.6 Leucemie sperimentali

Gli studi sull'eritroleucemia murina da virus di Friend (FV), sia nella sua variante anemica (FVA) che policitemica (FVP), hanno permesso di ricondurre la patogenesi ad una successione di eventi nei quali la milza rappresenta l'organo selettivo per la replicazione del virus e per l'espressione della componente eritroide della malattia.

1.7 Fattori K dipendenti

È stato approfondito il ruolo del fattore VII e della tromboplastina tissutale nell'attivazione del fattore X.

Si sono evidenziate due varianti genetiche, una più rara, caratterizzata da discrepanza tra attività VII e antigene correlato, ed una, che rappresenta circa il 90 per cento dei casi di carenza congenita, in cui è assente questa discrepanza.

1.8 Fibrinogeno

È stato completato uno studio su un caso di disfibrinogenemia congenita, caratterizzato da alterata aggregazione dei monomeri di fibrina. A tutt'oggi il meccanismo responsabile dell'alterazione funzionale rimane sconosciuto e quindi l'identità con altre varianti di fibrinogeno non può essere esclusa.

1.9 Standardizzazione e controllo di qualità in emocoagulazione

Nell'ambito dell'attività svolta in collaborazione con il Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi di Laboratorio (CISMEL), Sottocomitato per l'Emostasi, è proseguito il controllo di qualità nazionale sui due principali test emocoagulativi PT e APTT.

2. MALATTIE ENDOCRINE e del METABOLISMO

L'attività di ricerca si è sviluppata sulle seguenti linee:

2.1 Fisiopatologia della tiroide

Le possibili cause dell'ipotiroidismo e gli eventuali fattori ad essa associati sono oggetto di uno studio su una popolazione di bambini di basso peso alla nascita sani o affetti da alcune tra le più frequenti patologie neonatali. Non è emersa alcuna influenza significativa del peso alla nascita sui valori di T4 e TSH. Nei soggetti con sindrome respiratoria e con sepsi si è constatata una significativa riduzione dei valori T4 fino al 20° giorno di vita nei confronti di soggetti di controllo.

2.2 Studio pilota per lo screening dell'ipotiroidismo congenito e controllo di qualità nazionale interlaboratori

Nell'ambito di uno screening pilota multicentrico, avviato nel 1978 in collaborazione con 16 Divisioni pediatriche di Cliniche universitarie o di Ospedali, il T4 e il TSH sono stati dosati su sangue prelevato in 3^a-5^a giornata di vita e assorbito su carta.

Su 15.000 soggetti esaminati sono stati individuati complessivamente: 18 casi con I.C. primario (1/2.750); 4 casi di ipertiroidismo transitorio e 9 soggetti con deficit di TBG con una frequenza pari a 1/5.500.

Data la grande diffusione che lo screening neonatale dell'I.C. ha avuto in questi ultimi anni, si è reso necessario l'avvio di un sistema di controllo di qualità che si trova attualmente in fase sperimentale.

2.3 Malattie lisosomiali

È stata condotta una ricerca metodologica sul dosaggio degli enzimi galattocerebrosidasi (malattia di Krabbe), sfingomielinasi (malattia di Nieman-Pick) e glucocerebrosidasi (malattia di Gaucher) con i rispettivi substrati naturali marcati, che offrono il vantaggio dell'assoluta specificità per l'enzima in esame. Sono state definite le condizioni che assicurano una reazione ottimale fra substrato e enzima.

Ai fini della diagnosi prenatale, eseguita su cellule di liquido amniotico, sono state studiate le condizioni ottimali di dosaggio e le proprietà cinetiche di sei idrolasi acide in cellule coltivate di liquido amniotico, usando come substrati derivati del metilumbelliferone.

2.4 Galattosemia

Le ricerche si sono concentrate sull'enzima galattosio-1-fosfato uridiltrasferasi mediante la metodica della isoelettrofocalizzazione. L'enzima normale nei globuli rossi è stato risolto per la prima volta in cinque isoenzimi; anche le varianti Duarte e Los Angeles hanno mostrato un pattern molto complesso composto di sei bande.

LABORATORIO DI RADIAZIONI

L'attività scientifica del Laboratorio di Radiazioni si è svolta secondo le linee programmate negli anni precedenti, e si è valsa anche della collaborazione di personale INFN inserito nella Sezione Sanità ai sensi della vigente convenzione ISS-INFN, oltre che di collaborazioni con gruppi universitari ed extra-universitari sia nazionali che stranieri.

Gli indirizzi di ricerca hanno riguardato:

1. Interazioni di particelle

L'attività sperimentale si è svolta prevalentemente presso le macchine acceleratrici del CERN (Ginevra), del CEN-CEA (Saclay), dei Laboratori Nazionali dell'INFN (Frascati). Sono state studiate le interazioni di neutrini ad alta energia e la struttura dei nuclei attraverso interazioni elettromagnetiche (γ ed elettroni). In sede sono stati messi a punto particolari tecniche di rivelazione e programmi di elaborazione delle misure: in particolare è stata realizzata una camera proporzionale per applicazioni biomediche con traccianti radioattivi di bassa energia. Una parte importante ha anche avuto l'attività teorica rivolta allo studio della struttura dei nuclei. Nel settore teorico, è stato portato a termine lo studio di stati "insoliti" della materia nucleare.

2. Transizioni di fase

Le ricerche hanno riguardato il comportamento di film superconduttivi di I tipo in campo magnetico e la dinamica della transizione di fase dei cristalli liquidi nematici a liquido isotropo. Sono state, in particolare, messe a punto nuove tecniche di spin label.

3. Proprietà ottiche dei solidi

Nel campo della spettroscopia ottica dei solidi, sono state condotte ricerche sui composti lamellari del gallio, su cristalli semiconduttori-ferroelettrici, e sulle proprietà ottiche di film sottili, con riferimento alla loro dipendenza dalla tecnica di deposizione.

4. Applicazioni biomediche delle risonanze magnetiche e altre spettroscopie

Si sono applicate le tecniche NMR ed EPR allo studio della struttura e della concentrazione di metallo-enzimi nei sistemi biologici, sia in situazioni fisiologiche che patologiche, e all'analisi della stabilità di globuli rossi in situazioni patologiche.

5. Studio dell'interazione della radiazione elettromagnetica con sistemi biologici

Studi spettroscopici (RX, UV) sono stati condotti per valutare il ruolo di ioni metallici in molecole biologiche e l'interazione della radiazione UV e VUV con molecole biologiche. Si è avviato inoltre un programma di ricerca sull'effetto continuato di radiazioni UV e X e dell'ipertemia in cellule di mammifero normali e trasformate e uno studio degli effetti prodotti, a livello ematologico e su alcuni organi critici, da esposizioni a campi e.m. di alta frequenza.

6. Metrologia delle radiazioni e dosimetria

L'attività, nel campo delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, ha riguardato sia ricerche a livello di metrologia primaria, sia ricerche a livello più finalizzato. In particolare è stato avviato un programma di ricerca nel campo della dosimetria del radon, con la messa a punto di particolari tecniche di rivelazione. Altra attività ha riguardato l'analisi delle dosi assorbite nell'impiego medico delle radiazioni. Nel campo delle radiazioni non ionizzanti sono state aggiornate strumentazioni e tecniche di misura e sono state eseguite indagini ambientali di livelli di campo.

LABORATORIO DI TECNOLOGIE BIOMEDICHE

Le attività di ricerca del Laboratorio di Tecnologie Biomediche, svolte in collaborazione con Istituti del CNR ed universitari, sono state orientate sulle seguenti linee:

1. Ingegneria biomedica

Sono stati condotti studi sulla microcircolazione retinica con metodo fluoroangiografico, utilizzando il verde indocianina. E' stato realizzato, ed è in via di validazione clinica, un misuratore assoluto della fluorescenza emessa da vasi retinici.

Nel campo della telemetria, è in corso di realizzazione un sistema per la misura della temperatura e della pressione endocranica. E' stato risolto il problema della energizzazione della radiosonda impiantata, della ricezione dei segnali, e dell'elaborazione e presentazione dei dati.

Nel campo dell'acquisizione ed analisi automatica di movimenti simultanei di più segmenti corporei, è stata realizzata una versione perfezionata del trasduttore monodimensionale, che è l'elemento base del sistema automatico di acquisizione.

Sono state condotte ricerche ai fini della messa a punto di una proposta di normativa per l'omologazione dei pacemaker impiantabili e per una proposta di normativa per la sicurezza elettrica degli ecoscanner.

Sono proseguite le ricerche svolte nell'ambito del Progetto Finalizzato Tecnologie Biomediche del CNR, coordinate dalla Comunità Economica Europea, per la valutazione comparativa della strumentazione biomedica di più ampia diffusione ospedaliera e ambulatoriale.

2. Chimica clinica

E' stato ultimato lo screening finale di tutti i soggetti arruolati nel Progetto Romano per la Prevenzione della Cardiopatia Coronarica. Lo studio della prevalenza della calcolosi biliare in un campione di popolazione generale femminile, condotto in collaborazione con la III Clinica medica e l'Istituto di Terapia sistematica medica dell'Università di Roma, ha evidenziato una correlazione negativa fra HDL-colesterolo e prevalenza della litiasi biliare.

E' stata attuata la seconda fase del programma indicato dalla Direttiva comunitaria 29/3/77-312 CEE, determinando la piombemia in circa 2500 soggetti appartenenti a campioni di popolazione di diverse regioni.

3. Endocrinologia.

Le variazioni della prolattinemia sono state studiate in soggetti trattati con neurolettici.

Sotto il profilo di applicazioni alla clinica, sono proseguiti i dosaggi di renina plasmatica per la suddivisione in sottogruppi degli ipertesi essenziali, per lo studio della patogenesi della gestosi e per quello delle correlazioni tra fattori vasoattivi dopo stimolo con diuretici e inibitori del converting-enzyme.

Sono stati messi a punto nuovi criteri per il controllo di qualità nel dosaggio dell'attività reninica plasmatica.

Una metodica per la determinazione simultanea mediante frammentografia di massa di 8 metaboliti delle catecolammine è stata messa a punto ed è stata applicata alla determinazione di questi metaboliti nelle urine di bambini affetti da neuroblastoma.

LABORATORIO DI TOSSICOLOGIA

1. Tossicologia biochimica

Nell'ambito della tossicologia biochimica sono proseguite le ricerche sulle proteine dei cereali che risultano tossiche nel morbo celiaco; esse hanno messo in evidenza gli effetti citotossici dei digesti enzimatici di gliadine estratte dal frumento tenero (esaploide) e dal frumento duro (tetraploide) su due linee cellulari umane (Hep-2 e MRC-5).

In collaborazione con la Clinica pediatrica dell'Università di Napoli è stato inoltre studiato lo stimolo alla proliferazione di colture in vitro di linfociti di bambini celiaci e dei loro parenti di primo grado, indotta dai peptidi derivati dalla gliadina di frumento. Le ricerche hanno dato risultati negativi per le albumine, positivi per le prolamine (gliadine) da grano tenero e duro, diversamente da quelle da riso.

Nell'ambito del P.F. del CNR "Promozione della qualità dell'ambiente" (ISS, Istituti di Farmacologia delle Università di Firenze e Milano, Istituto di Fisiologia generale dell'Università di Genova, Istituto "M. Negri") si è dimostrata l'applicabilità al fegato di quaglia e di trota della procedura di preparazione della frazione microsomiale mediante ultracentrifugazione degli omogenati cellulari, già utilizzata per il fegato di ratto con buone rese di microsomi (citocromo P-450 e proteine); problematica è rimasta l'applicazione di questa metodologia alla Daphnia e ai mitili.

La purezza di queste preparazioni microsomiali è stata documentata con indagini chimiche, enzimatiche e ultrastrutturali e sono stati condotti esperimenti di metabolismo in vitro, con p-diclorobenzene come substrato, da parte di preparazioni microsomiali di ratto, trota, quaglia, mitilo.

La formazione di legami covalenti fra metaboliti reattivi e macromolecole proteiche è stata documentata in ricerche sulle modificazioni delle proteine del reticolo endoplasmatico indotte dal CCl_4 dopo attivazione metabolica. Sono state anche studiate alcune caratteristiche dell'attivazione enzimatica. Sono continuati gli studi sulle interazioni tra inibitori proteici del frumento e amilasi.

2. Elementi e contaminanti oligodinamici

Il ruolo degli oligoelementi in varie patologie è stato preso in considerazione nelle seguenti ricerche.

In campo oculistico sono stati individuati i microelementi presenti nel film precorneale in alcune forme patologiche dell'occhio.

In collaborazione con il Centro di Microcitemia dell'Università di Roma sono stati valutati gli elementi positivi e negativi della terapia chelante nei pazienti affetti da Talassemia maior in rapporto al ruolo del ferro in tale patologia.

In collaborazione con l'Istituto di Chimica nucleare del CNR e con l'Istituto Regina Elena è stata documentata la capacità del gallio di concentrarsi nei tessuti affetti da alcuni tipi di tumore, capacità che si osserva in misura ridotta anche negli altri elementi del III Gruppo del sistema periodico.

Procedure di analisi con scarica luminescente e con catodo cavo di polveri elettricamente non conduttrici, ottenute dalla mineralizzazione di materiale biologico, sono state applicate alla determinazione di numerosi elementi di interesse tossicologico (alluminio, arsenico, stagno, piombo, titanio, nichel, argento, zinco, cromo e manganese).

3. Mutagenesi e Cancerogenesi

Alcuni esperimenti sono stati condotti per la valutazione dell'attività mutagena del nitrofurazone e furazolidone, impiegati in alimentazione animale, e delle deiezioni di animali trattati con tali sostanze.

Studi sull'azione mutagena dei composti chimici, in parte sostenuti da un progetto CEE, sono stati condotti nelle seguenti direzioni.

In A. nidulans è stato dimostrato che diversi pesticidi sono agenti non disgiunzionali il cui bersaglio non è il DNA ma il fuso mitotico o la membrana.

L'attività genotossica di diverse tinture per capelli è risultata dipendere dalla preincubazione con H_2O_2 mentre in altre era osservabile indipendentemente dalla ossidazione.

Sono proseguiti gli studi sul meccanismo della co-mutazione da nitrosammine. Il metilnitrosouretano e la streptozotocina sono risultate incapaci di co-mutare. In S. coelicolor non sono state messe in evidenza risposte di tipo adattativo simili a quelle descritte in E. coli.

E' stata esclusa la formazione di metaboliti mutageni per azione della tirosinasi su particolari substrati attivi nell'induzione del melanoma.

E' stata valutata la predittività e sensibilità di due diversi sistemi di mutazione genica in avanti in A. nidulans.

In uno studio condotto su mutanti di A. nidulans, resistenti all'antifungino pimaricina, si è accertato che tale resistenza è legata ad una alterazione della sintesi dell'ergosterolo, il principale sterolo delle membrane fungine, avente un'alta affinità per la pimaricina.

Sono stati individuati gli agenti chimici, che inducono non disgiunzione con diversi meccanismi di azione (a livello del DNA, del fuso mitotico o della membrana) in A. nidulans. La metodologia in vivo, relativa all'induzione di non disgiunzione meiotica mediante analisi cromosomica degli spermatozoi I e II di topo, ha messo in evidenza che i raggi X sono forti induttori di non disgiunzione, e che la ciclofosfamide è inattiva in questo senso.

Studi sugli effetti di pesticidi organofosforici su colture in vitro di Hamster cinese con due diversi sistemi genetici (8-AG^R e OUA^R) hanno messo in evidenza che il Dichlorvos e, in misura minore, il Trichlorfon, sono capaci di stimolare la sintesi non programmata del gene (UDS); la capacità del Dichlorvos di indurre mutazioni geniche resta dubbia, mentre il Trichlorfon si è rivelato negativo.

La capacità di indurre sintesi non programmata di DNA (UDS) nella linea cellulare umana MRC-5 è stata dimostrata in diversi agenti alchilanti, antibiotici, antimetaboliti e veleni del fuso; tale capacità si accorda in modo soddisfacente con le proprietà cancerogene di questi composti.

In collaborazione con il TNO (Olanda) è stata studiata la formazione di rotture a singolo filamento, per il trattamento di cellule di ovario di Hamster cinese, con quattro agenti caratterizzati da diversa tendenza ad alchilare preferenzialmente gli atomi di azoto e di ossigeno del DNA.

Lo studio delle alterazioni cellulari, solitamente associate alla trasformazione in due linee permanenti di ratto L₆ e L₈, che mantengono la capacità di differenziare in miotubi, ha messo in evidenza che entrambe le linee sono indipendenti da ancoraggio per la proliferazione, caratteristica assente nelle cellule muscolari primarie. Sono stati studiati altri parametri di trasformazione (secrezione di attivatore del plasminogeno, capacità di multinucleazione).

4. Pesticidi

Nel settore riguardante gli antiparassitari e l'ambiente è stato accertato il tempo di degradazione dei più significativi antiparassitari ditiocarbammici su colture di ortaggi.

E' stata condotta una indagine analitica sul contenuto di residui di pesticidi clorurati e fosforati nei prodotti di erboristeria.

E' stata avviata una ricerca sull'eventuale presenza di tetraclorobenzeni negli antiparassitari.

In collaborazione col Community Bureau of Reference della CEE è stata svolta una ricerca di antiparassitari in campioni ambientali "ciechi", nell'ambito di una sperimentazione collegiale per la definizione di campioni standard.

5. Indagini chimico-analitiche

In collaborazione con il Laboratorio di Igiene del Territorio, sono stati identificati e determinati gli inquinanti organici (idrocarburi policiclici, policlorobifenili, policlorodibenzodiossine, policlorobenzofurani) eventualmente presenti nelle emissioni degli inceneritori di rifiuti solidi urbani.

Sono state messe a punto le metodologie atte a determinare elementi inorganici tossicologicamente significativi nei mangimi ottenuti da inceneritori di rifiuti solidi urbani.

Sono stati allestiti materiali di riferimento per la misura del punto di fusione e per la spettrofotometria UV-VIS.

E' stata inoltre studiata la possibile cessione di contaminanti nocivi da parte dei materiali di confezionamento dei contenitori per alimenti.

LABORATORIO DI VETERINARIA

Nel settore malattie sono state condotte indagini sulle micosi, sostenute da *Cryptococcus* e da *Candide*, confermando il ruolo patogeno di alcuni lieviti opportunisti e orientando le ricerche in corso verso lo studio dei complessi meccanismi patogenetici, coinvolti nei modelli sperimentali considerati.

E' stata documentata l'esistenza di infezioni da *Brucella* e da *Leptospira* nella popolazione canina della provincia di Roma.

Dalla flora batterica fecale e boccale del cane è stato isolato un microrganismo opportunisto (DF2), che può dare origine a fenomeni tossinfettivi in soggetti umani immunodepressi.

Nell'ambito del programma pluriennale "Diagnosi e profilassi della rabbia", svolto in collaborazione con gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali di diverse regioni, sono stati condotti tentativi di reisolamento del virus rabido vaccinale ceppo ERA dai liquidi biologici e dai tessuti di bovini vaccinati; l'immunofluorescenza su colture di tessuto è stata applicata alla determinazione in vitro degli anticorpi serici neutralizzanti dei bovini vaccinati.

In rapporto alle ricerche sul Parvovirus del cane, è stato allestito e sperimentato con risultati positivi un vaccino spento, che ha dato ottimi risultati.

L'isolamento da sieri e tamponi nasali di suini con sintomatologia simil-influenzale di ceppi virali di Orthomixovirus tipo A ha riproposto il problema della stretta parentela o l'identità tra i virus influenzali umani e suini.

Nel settore alimenti sono state aggiornate metodologie biologiche e istologiche atte a documentare l'impiego di sostanze ad attività ormonale nell'allevamento dei vitelli.

PROGRAMMA DI ATTIVITA' PER IL 1982

L'attività di ricerca per il 1982 è costituita dal naturale proseguimento ed ampliamento dei programmi iniziati gli anni precedenti, ma è strettamente dipendente dalla nuova struttura che l'Istituto ha assunto nel 1982 di fronte ai recenti compiti ad esso affidati, che richiedono specifiche competenze nelle diverse discipline afferenti ai vari settori di intervento, presupponendo in queste competenze un'elevata qualità professionale, a garanzia dell'autonomia scientifica che l'art. 9 della legge istitutiva del SSN riconosce esplicitamente all'Istituto Superiore di Sanità.

I diversi settori d'intervento e le relative attribuzioni sono stati definiti dal decreto ministeriale del 29 aprile 1982 (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 131 del 14 maggio 1982), che sarà applicato non appena sarà effettuato il contingentamento del personale. Tale decreto suddivide l'Istituto in 21 laboratori, 7 servizi tecnici e 2 servizi generali.

Gli indirizzi dell'attività di ricerca sono delineati per ciascun laboratorio secondo lo schema seguente:

Alimenti

- studio delle interazioni tra costituenti naturali degli alimenti e additivi, adiuvanti tecnologici e contaminanti comunque presenti negli alimenti;
- caratterizzazione chimica igienica e microbiologica degli alimenti, bevande e acque minerali;
- elaborazione di metodologie chimiche e microbiologiche di analisi degli alimenti;
- controlli di conformità degli alimenti previsti dalle norme vigenti;
- studi inerenti al controllo delle tossinfezioni alimentari;
- studio delle modalità d'impiego degli additivi e coloranti nella lavorazione degli alimenti e delle bevande e valutazione dei riflessi sanitari delle tecnologie alimentari;
- studio del valore nutrizionale degli alimenti dietetici e per la prima infanzia ed elaborazione delle metodologie per il controllo;
- elaborazione dei criteri per l'impiego ed il controllo degli alimenti e additivi destinati alla alimentazione zootecnica;
- elaborazione di norme tecniche per il controllo igienico sanitario degli alimenti per uso umano e zootecnico.

Batteriologia e micologia medica

- studio della biologia dei batteri, miceti e microrganismi affini, con particolare riguardo ai meccanismi patogenetici delle malattie da essi provocate e dalla risposta immunitaria dell'ospite;
- studio dei fattori che influenzano la diffusione degli agenti microbici nella popolazione;
- elaborazione e standardizzazione di metodologie diagnostiche per la identificazione e classificazione di batteri e miceti e per la diagnosi delle malattie da essi causate;
- valutazione dell'attività antimicrobica dei chemioantibiotici, studio del loro meccanismo di azione e dei fenomeni di resistenza;
- centri di riferimento per i diversi agenti eziologici;
- controllo di stato dei vaccini per le profilassi e terapia delle malattie batteriche e micotiche.

Biochimica clinica

- studio ed elaborazione di nuove metodologie chimiche, biochimiche e fisico-chimiche di interesse diagnostico;
- valutazione di metodiche di indagine chimica, biochimica e fisico-chimica e della loro utilità diagnostica;
- organizzazione degli standards e dei programmi per il controllo di qualità;
- metodi diagnostici per il monitoraggio dell'impiego di sostanze d'abuso;
- metodi analitici di indagine delle concentrazioni dei farmaci nell'organismo e del loro destino metabolico;

Biologia cellulare

- studio della cellula e dei componenti subcellulari nei loro aspetti morfologici, strutturali, biochimici e funzionali quali modelli elementari di analisi dei meccanismi patogenetici di malattia;
- valutazioni delle possibili manipolazioni dei meccanismi di trasmissione genetica, di regolazione e di differenziazione;
- elaborazione e standardizzazione di nuovi metodi per il controllo delle proprietà chimico-fisiche di macromolecole di interesse biologico;
- valutazione dei modelli cellulari per lo sviluppo di metodi alternativi all'impiego di organismi in toto nella medicina sperimentale;
- biologia e biochimica comparate della cellula;
- valutazione dei riflessi sanitari dell'impiego dei biorecettori;
- ricerche applicate a studi di biologia cellulare mediante risonanza magnetica nucleare.

Chimica del farmaco

- studio chimico e chimico-fisico sulle reattività, le interazioni e la stereochimica dei farmaci;
- elaborazione di tecniche analitiche per lo studio della composizione e purezza dei farmaci;
- elaborazione di metodologie analitiche per il controllo dei presidi medico-chirurgici, presidi sanitari e dei cosmetici;
- accertamento della composizione dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della loro sperimentazione sull'uomo;
- elaborazione delle normative e relativa standardizzazione dei metodi in campo tecnico e tecnologie farmaceutiche;
- consulenza al servizio farmacosorveglianza tecnica e documentazione farmaceutica ai fini della raccolta di informazioni sulle caratteristiche chimico-fisiche dei farmaci.

Ematologia

- studio dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie ematologiche;
- ricerca sulla genetica delle malattie ematologiche di rilevanza sociale;
- ricerche e interventi di consulenza sui problemi della trasfusione del sangue;
- elaborazione e standardizzazione dei metodi diagnostici per le malattie ematologiche;
- elaborazione e standardizzazione dei metodi di controllo degli emoderivati con esclusione delle immunoglobuline.

Epidemiologia e biostatistica

- applicazione dei metodi epidemiologici alla ricerca dei fattori eziologici di malattie e dei meccanismi di diffusione e trasmissione;
- valutazione delle qualità delle informazioni di interesse sanitario, loro standardizzazione e studio di indicatori sanitari;
- ricerche inerenti alla valutazione e programmazione dei servizi sanitari;
- coordinamento delle attività epidemiologiche e biostatistiche regionali;
- diffusione di conoscenze e di metodologie acquisite di prevenzione e di intervento sanitario;
- intervento di consulenza epidemiologica sul campo, su richiesta del Servizio Sanitario Nazionale;
- predisposizione di un sistema continuo di consulenza sugli interventi nei confronti di emergenze.

Farmacologia

- studio degli effetti biologici, della sede e del meccanismo di azione dei farmaci;
- valutazione delle proprietà farmacotossicologiche dei prodotti farmaceutici ivi inclusi quelli di nuova istituzione prima della loro sperimentazione nell'uomo;
- acquisizione dei dati tecnico-scientifici ai fini della migliore valutazione dell'efficacia terapeutica e della validità dell'impiego clinico dei farmaci anche in rapporto alla revisione del Prontuario terapeutico nazionale;
- consulenza tecnica al servizio farmacosorveglianza tecnica e documentazione farmaceutica ai fini della raccolta e diffusione di informazioni sulle modalità di impiego dei farmaci, sui loro effetti collaterali e sulle interazioni tra farmaci.

Fisica

- ricerche sulla struttura della materia e sulle interazioni delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti con essa;
- studio degli effetti sanitari e dell'impatto ambientale delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti;
- studio degli effetti sanitari indesiderati conseguenti all'impiego di tecniche fisiche di interesse biomedico;
- studio, elaborazione e sviluppo di modelli, metodologie e tecniche per la protezione sanitaria e la salvaguardia ambientale delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti;
- elaborazione e sviluppo di metodologie e tecniche fisiche di interesse biomedico e sanitario, anche ai fini diagnostici e terapeutici;
- analisi dell'impatto ambientale di fonti energetiche;
- elaborazione di criteri di qualità e di normative tecniche relativi all'uso di radiazioni ionizzanti e non ionizzanti;
- centro primario di riferimento per la metrologia delle radiazioni;
- supporto all'esperto qualificato in materia di sorveglianza fisica della radioprotezione nell'Istituto.

In via transitoria e fino all'attuazione della norma dell'art. 17, ultimo comma, del decreto del Presidente della Repubblica 31 luglio 1980, n. 619, il laboratorio svolge anche le seguenti attribuzioni:

- analisi dell'impatto ambientale di fonti energetiche nucleari.

Fisiopatologia di organo e di sistema

- studio, a livello di organi e di sistemi delle alterazioni strutturali, biochimiche e funzionali che possono costituire modelli di meccanismi patogenetici nell'ambito della patologia acquisita di origine non infettiva;
- modelli animali di malattia umana;
- valutazione delle possibilità di intervento sui meccanismi fisiopatologici di organo e di sistema;
- valutazione, ai fini di prevenzione primaria e secondaria, del possibile trasferimento dal campo sperimentale fisiopatologico a quello clinico di procedure di investigazione pertinenti alla patologia acquisita non infettiva;
- contributo alla ottimizzazione dei modelli d'intervento nell'ambito della patologia acquisita non infettiva a determinazione multicausale.

Igiene degli ambienti confinati

- studio degli effetti sull'uomo e su modelli sperimentali di fattori ambientali di rischio;
- valutazione dei rischi da agenti nocivi ambientali in rapporto con i livelli di esposizione;
- studio e criteri di verifica delle misure di prevenzione;
- elaborazione di metodi per il rilevamento di inquinanti;

In via transitoria e fino all'attuazione della norma dell'art. 17, ultimo comma del decreto del Presidente della Repubblica 31 luglio 1980, n. 619, il laboratorio svolge anche le seguenti attribuzioni:

- elaborazione di norme tecniche relative alla tutela della salute negli ambienti di lavoro;
- studio di indicatori biologici per la valutazione del rischio negli ambienti di lavoro;
- sistema internazionale di allarme per la sicurezza e la salute dei lavoratori.

Igiene del territorio

- valutazione dei riflessi sanitari degli inquinamenti di natura chimica fisica e biologica dell'aria, dell'acqua e del suolo;
- elaborazione dei criteri di qualità relativi alla salubrità dell'aria, dell'acqua e del suolo;
- elaborazione di norme tecniche relative alla tutela igienico-sanitaria dell'acqua, dell'aria e del suolo;
- elaborazione e controllo delle metodologie di rilevamento degli inquinamenti ambientali;
- elaborazione e controllo delle tecnologie per il disinquinamento;
- accertamenti e controllo su impianti produttivi, presidi sanitari e servizi;
- elaborazione dei criteri per l'insediamento di impianti produttivi e di strutture edilizie pubbliche nell'ambito del territorio;
- analisi dell'impatto ambientale di fonti energetiche;
- accertamenti tecnici ispettivi, per la parte di competenza igienistica ambientale, ai fini della autorizzazione dell'attività di prelievo e trapianto di organi da cadavere.

In via transitoria e fino all'attuazione della norma dell'art. 17, ultimo comma, del decreto del Presidente della Repubblica 31 luglio 1980, n. 619, il laboratorio svolge anche le seguenti attribuzioni:

- analisi dell'impatto ambientale di fonti energetiche termoelettriche.

Immunologia

- studio dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie su base immunitaria;
- studio strutturale e funzionale degli antigeni, degli anticorpi, dei ricettori immunoglobulinici;
- studio dei meccanismi di induzione e regolazione della risposta immunitaria;
- standardizzazione e controlli di immunoglobuline, sieri, allergeni, vaccini chimicamente definiti e immunofarmaci;
- standardizzazione di metodi immunodiagnostici in immunologia clinica;
- centro nazionale di riferimento per i trapianti d'organo;
- accertamenti tecnici ispettivi, per la parte di competenza immunologica, ai fini dell'autorizzazione dell'attività di prelievo e trapianto di organi da cadavere.

Ingegneria biomedica

- studio e valutazione di nuove tecnologie di interesse diagnostico e terapeutico;
- studio e valutazione delle tecnologie di acquisizione e di elaborazione di dati;
- elaborazione automatica delle immagini;
- studio e valutazione delle sostituzioni funzionali, degli ausili e delle protesi;
- esecuzione di prove tecniche sui materiali;
- elaborazione di normative per la sicurezza e la standardizzazione della strumentazione biomedica.

Medicina veterinaria

- studio dei cicli infettivi e dei meccanismi patogenetici delle malattie virali, batteriche, parassitarie e micotiche degli animali, con particolare riguardo alle zoonosi;
- elaborazione e standardizzazione dei metodi diagnostici per l'identificazione degli agenti eziologici;
- coordinamento dei centri di riferimento per i diversi agenti eziologici, compresi quelli cosiddetti esotici;
- vigilanza limitata all'attività di sanità pubblica sugli istituti zooprofilattici;
- controllo dei presidi immunizzanti;
- consulenza nel campo degli interventi di individuazione e profilassi delle malattie infettive e diffuse del bestiame e consulenza nel campo degli studi epidemiologici finalizzati alla prevenzione e al controllo delle zoonosi;
- studio degli aspetti morfologici e funzionali delle malattie non infettive degli animali;
- metodologie ispettive veterinarie.

Metabolismo e biochimica patologica

- studio dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie del sistema endocrino, e delle afezioni dismetaboliche;
- elaborazione e standardizzazione dei metodi di indagine diagnostica nel campo delle endocrinopatie e dei dismetabolismi;
- studio e ottimizzazione dei modelli di intervento preventivo nel campo delle endocrinopatie e degli errori congeniti del metabolismo;
- controllo del prelievo dell'ipofisi da cadaveri per la produzione di ormone somatotropo.

Parassitologia

- studio dei cicli infettivi e dei meccanismi patogenetici delle malattie parassitarie dell'uomo;
- elaborazione e standardizzazione di metodi diagnostici relativi agli agenti eziologici delle principali parassitosi umane e mantenimento degli antigeni standardizzati;
- studio dei vettori, dei serbatoi e della trasmissione dei parassiti dell'uomo;
- indagini sulla diffusione delle malattie parassitarie ai fini della prevenzione;
- valutazione dell'attività biologica dei pesticidi;
- studi e ricerche sui metodi di lotta contro i vettori, valutazione degli effetti indesiderati sugli ecosistemi naturali;
- mantenimento in insettario di determinate specie di artropodi di interesse sanitario e mantenimento di animali stabulati di ceppi di riferimento di protozoi;
- conservazione delle collezioni di parassiti e vettori.

Tossicologia applicata

- studio dell'attività mutagena e cancerogena delle sostanze chimiche;
- studio degli effetti delle sostanze chimiche sulla riproduzione e nel periodo perinatale;
- approntamento e aggiornamento dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- studio e valutazione tossicologica delle sostanze chimiche naturali o di sintesi che possono venire a contatto con gli organismi viventi nelle diverse modalità di impiego e particolarmente sotto forma di alimenti, bevande, mangimi, prodotti di uso personale per la casa o come contaminanti dell'ambiente di vita o di lavoro;
- studio e valutazione del significato tossicologico dei residui e dei prodotti di trasformazione delle sostanze chimiche di cui al punto precedente;
- elaborazioni di metodologie analitiche e valutazioni del rischio tossicologico;
- elaborazione di norme tecniche relative alla tutela igienico-sanitaria per prevenire gli effetti tossici o indesiderabili delle sostanze chimiche di cui ai precedenti due punti.

Tossicologia comparata ed ecotossicologia

- studio degli effetti tossici morfologici e funzionali delle sostanze chimiche su organismi presenti nell'ambiente;
- studi di tossicologia comparata;
- studio della cinetica delle trasformazioni biotiche e abiotiche delle sostanze chimiche di interesse tossicologico e del loro destino ambientale;
- elaborazione dei relativi modelli matematici;
- predisposizione di un sistema continuo di consulenza sugli interventi nei confronti di emergenze causate dal rilascio di sostanze pericolose nell'ambiente;
- studio e valutazione tossicologica delle sostanze chimiche naturali o di sintesi che possono venire a contatto con gli organismi viventi nelle diverse modalità di impiego e particolarmente sotto forma di alimenti, bevande, mangimi, prodotti di uso personale per la casa o come contaminanti dell'ambiente di vita o di lavoro;
- studio e valutazione del significato tossicologico dei residui e dei prodotti di trasformazione delle sostanze chimiche di cui al punto precedente;
- elaborazione di metodologie analitiche e valutazioni del rischio tossicologico;
- elaborazione di norme tecniche relative alla tutela igienico-sanitaria per prevenire gli effetti tossici o indesiderabili delle sostanze chimiche di cui ai precedenti due punti.

Ultrastrutture

- analisi di strutture biologiche in condizioni normali e patologiche;
- ricerche di microscopia elettronica applicata allo studio di microrganismi e all'identificazione, a scopo diagnostico, di agenti infettivi non coltivabili o di difficile isolamento;
- studio, a livello cellulare e tissutale, di alterazioni organizzative, strutturali e funzionali conseguenti a processi patologici;
- studio di inquinanti ambientali di particolare rilevanza sanitaria e delle loro modalità di interazione con le strutture biologiche;
- elaborazione e sviluppo di nuove metodologie per l'analisi strutturale e la diagnostica rapida di laboratorio.

Virologia

- studio della biologia dei virus con particolare riguardo ai meccanismi patogenetici delle malattie da essi provocate ed alla risposta immunitaria dell'ospite;
- elaborazione e standardizzazione di metodiche per l'identificazione e classificazione dei virus e la diagnosi delle malattie da essi provocate;
- centri di riferimento per i diversi agenti eziologici;
- controllo di stato dei vaccini virali;
- valutazione di sostanze capaci di interferire nei processi di replicazione virale e studio del loro meccanismo d'azione.

L'elemento qualificante della ristrutturazione consiste nell'elaborazione ed esecuzione di programmi di ricerca di tipo interdisciplinare che coinvolgano orizzontalmente i diversi laboratori, e tengano conto di ogni eventuale possibilità di collaborazione con l'esterno, sia a livello nazionale sia a livello internazionale e, in particolare, comunitario.

**ISTITUTO NAZIONALE PER STUDI ED ESPERIENZE
DI ARCHITETTURA NAVALE (VASCA NAVALE)**

PAGINA BIANCA

ISTITUTO NAZIONALE PER STUDI ED ESPERIENZE DI ARCHITETTURA NAVALE (VASCA NAVALE)

— ANNO 1982 — RELAZIONE SULLO STATO E SULLE PROSPETTIVE DI SVILUPPO
DELLE ATTIVITA' DI RICERCA PRESSO L'I.N.S.E.A.N. —

L'I.N.S.E.A.N. Istituto Nazionale per Studi ed Esperienze di Architettura Navale ha, in base alla legge istitutiva, le seguenti finalità essenziali:

- 1) - Provvedere alla esecuzione delle esperienze con modelli di navi e dei loro organi propulsivi e di governo e, in genere, di tutte le esperienze di architettura navale che possono essere effettuate negli impianti sperimentali dell'Istituto, per soddisfare le richieste delle Amministrazioni dello Stato, degli Enti Pubblici, dell'Industria Cantieristica Navale, dell'Industria Armatoriale o di privati in genere.
- 2) - Curare il progresso delle tecniche e delle metodologie di sperimentazione con modelli, della formazione del personale tecnico interessato, dell'acquisizione e diffusione delle conoscenze scientifiche nel settore di competenza.
- 3) - Promuovere e sviluppare gli studi e le ricerche applicate nel campo dell'architettura navale in coordinamento e con il concorso del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

In relazione alle finalità statutarie, di cui al punto 3), l'Istituto continua a svolgere la sua attività di studi e ricerche applicate nell'ambito dei programmi coordinati predisposti

dal Gruppo di Ricerca "Automazione Navale e Problemi delle Navi di Grande Tonnellaggio" e nei limiti ristretti dei finanziamenti annuali concessi dal Consiglio Nazionale delle Ricerche.

La consistenza numerica del personale dell'Istituto impegnato in detta attività è indicata nella tabella ALLEGATO N.1.

Con il finanziamento di f. 15 milioni , relativo al contratto C.N.R. N. 80.02416.07 del 23.12.1980, l'Istituto ha sviluppato, nel corso del 1981, la ricerca dal titolo: "Analisi di regressione dei risultati sperimentali di rimorchio di carene di navi traghetto provate alla Vasca Navale di Roma". Detta ricerca, come è stato riferito in precedenti relazioni, mira ad acquisire, sulla base di un campione di dati, sufficientemente esteso e rappresentativo, di modelli di carene di navi traghetto provati alla Vasca di Roma nei suoi anni di attività, significative relazioni funzionali tra la resistenza al moto della carena ed i parametri dimensionali e di forma della carena stessa, ed a fornire, quindi, al progettista navale uno strumento utile sia per previsioni di potenza che per raffronti di merito. Allo stato attuale della ricerca sono state completate le fasi del programma che interessavano rispettivamente la raccolta , la classificazione, la rappresentazione e la ricalcolazione dei dati disponibili ed è in corso la fase concernente l'analisi di regressione della totalità dei dati stessi.

Nel corso del 1981 l'Istituto ha altresì ancora trattato il programma di ricerca intitolata: "Studio previsionale e verifica

sperimentale sulla manovrabilità delle navi mercantili", oggetto di finanziamenti C.N.R. negli anni precedenti. Detto programma ha richiesto infatti un controllo di consistenza dei dati rilevati nelle prove di manovrabilità al lago sui modelli di una nave da carico di limitata immersione e di una nave portacontenitori veloce, nell'ambito di una indagine volta a verificare, per il primo modello, l'incidenza della variazione del rapporto lunghezza-larghezza di carena e, per il secondo, l'incidenza della variazione dell'area del timone sulle caratteristiche di manovrabilità e di stabilità di rotta dei rispettivi tipi di nave. Il controllo suddetto dei dati ha comportato un perfezionamento della strumentazione di misura ed un approfondimento dell'indagine sperimentale sui due modelli.

Per il 1982 è stato già programmato presso l'Istituto lo svolgimento della ricerca intitolata: "Indagine sistematica su timoni isolati in regime di cavitazione", per la quale il C.N.R., con contratto n. 81.01707.07 dell'1/10/1981, ha concesso un contributo di f 15 milioni (tabella ALLEGATO N.2). Detta ricerca mira a determinare sperimentalmente, a mezzo prove con modelli in scala le caratteristiche idrodinamiche in flusso uniforme di una serie sistematica di timoni del tipo semicompensato dietro pinna fissa a scafo, coprenti un ampio campo di caratteristiche geometriche variabili che ne definiscono forma e dimensioni. LA serie di timoni viene provata in canale di circolazione a diversi valori del numero di Reynolds e dell'indice di cavitazione e per ogni timone è prevista la misura, a vari valori dell'angolo di attacco sia della parte mobile che della parte fissa, della portanza,

della resistenza e del momento torcente attorno all'asse del timone, nonché delle pressioni idrodinamiche in vari punti del profilo della sezione. Il programma predisposto per il 1982 nell'ambito del finanziamento di cui sopra è caratterizzato da una fase preliminare della ricerca durante la quale sarà curata la messa a punto delle attrezzature, della strumentazione e della metodologia di prova contestualmente alla sperimentazione del modello di timone assunto come capostipite della serie sistematica da indagare.

Quanto all'immediata attività futura l'Istituto, per il momento, intende sviluppare la ricerca sui timoni isolati come sopra delineata. A tale scopo ha presentato apposito programma di finanziamento nell'ambito del Gruppo di Ricerca anzitutto ed è in attesa di assegnazione di un contributo finanziario da parte del C.N.R. anche per il 1982.

ISTITUTO NAZIONALE DI ALTA MATEMATICA
FRANCESCO SEVERI
ROMA - CITTÀ UNIVERSITARIA

RELAZIONE SULL'ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO NEL 1981-82

Nell'anno accademico 1981-82 l'Istituto ha svolto la seguente attività:

1. Corsi di avviamento alla ricerca. Ventiquattro Corsi trimestrali di 25-30 lezioni ciascuno si sono svolti o si stanno ancora svolgendo nella sede dell'Istituto in Roma e presso l'Istituto Matematico "Salvatore Pincherle" dell'Università di Bologna.
2. Borse di studio. In relazione all'attività indicata in 1., sono state assegnate N.63 Borse di studio della durata di 12 mesi, a giovani ricercatori.
3. Borse di ricerca. Sono state assegnate 10 borse di ricerca della durata di 12 mesi, a ricercatori già formati, i quali hanno presentato un programma approvato da una Commissione nominata dal Comitato Direttivo.
4. Convegno internazionale di geometria differenziale. Un Convegno dedicato a "Metriche invarianti, applicazioni armoniche e questioni connesse" si è tenuto a Roma dal 26 al 29 maggio 1981. Gli Atti del Convegno, raccolti nel vol. XXVI dei "Symposia Mathematica", editi dall'Istituto, sono in fase avanzata di stampa.
5. Bimestre intensivo di ricerca. Un Bimestre intensivo di ricerca su "Questioni di Analisi armonica moderna" si terrà a Torino ed a Milano nel periodo 1 maggio - 30 giugno 1982 sotto la direzione scientifica dei Professori Fulvio Ricci e Leonede De Michele, con la partecipazione di studiosi italiani e stranieri.
6. Convegno internazionale di Storia della matematica. Un Convegno di Storia della matematica, organizzato dal Prof. Enrico Giusti, si terrà a Roma nell'autunno 1982.

L'attività precedente rientra in un programma finanziato dall'Istituto, dal Ministero della Pubblica Istruzione e dal Consiglio Nazionale delle Ricerche. I finanziamenti di quest'ultimo ente rientrano nell'ambito di una convenzione quinquennale fra il Consiglio Nazionale delle Ricerche e l'Istituto, entrata in vigore il 1° giugno 1980.

I programmi di attività per il 1982-83 - attualmente in fase di definizione - svilupperanno i temi generali indicati nei punti precedenti.

PAGINA BIANCA

**ISTITUTO NAZIONALE
PER LO STUDIO DELLA CONGIUNTURA**

PAGINA BIANCA



ISTITUTO NAZIONALE PER LO
STUDIO DELLA CONGIUNTURA

PROGRAMMA DI LAVORO DELL'ISTITUTO PER IL 1982

L'attività dell'Istituto nel corso del 1982 sarà prevalentemente costituita dal vasto insieme di lavori entrati a far parte, anno dopo anno, della cosiddetta "routine"; non mancheranno tuttavia gli aspetti aggiuntivi o innovativi destinati, a loro volta, a confluire successivamente nella produzione corrente, secondo una prassi da sempre seguita. L'Istituto è infatti ben conscio, che la ricerca in genere, quella economica nella fattispecie, non contemplano, pena il loro inaridimento, l'ipotesi di immobilismo posto che ad una realtà socio-economica in continua e rapida evoluzione deve necessariamente corrispondere un altrettanto veloce adattamento di tecniche e di strumenti di analisi. E' un concetto, questo, che è stato

già ripetuto ad ogni presentazione dei programmi o dei consuntivi: che si vuole una volta ancora sottolineare, perchè ad esso si è ispirata e si ispira l'intera attività dell'ISCO. Mantenersi all'altezza delle tradizioni sarà ancora una volta obiettivo irrinunciabile. Un proponimento che richiederà, da un lato, di continuare l'opera di affinamento delle metodologie e di potenziamento delle strutture organizzative. Che implicherà altresì - pur nella sicurezza di poter contare, così come per il passato, sull'applicazione e la versatilità del personale - un allargamento (o, meglio, un'integrazione) dell'organico in in quei settori (elaborazione elettronica, analisi economica) ed a quei livelli (collaboratori tecnico-professionali) nei quali i crescenti impegni hanno fatto risaltare carenze numeriche allarmanti. E in quest'ultima ottica, si ricorda che sono già stati espletati due concorsi pubblici grazie ai quali verrà data, con il prossimo anno, una prima positiva risposta a questa esigenza. La formazione di questa nuova leva, sarà impegno non ultimo dell'Istituto nel corso dei prossimi mesi.

Ciò premesso, la presentazione dei lavori che l'ISCO intende svolgere nel 1982 ricalcherà, quanto a criteri espositivi, lo schema seguito in precedenti, analoghe

occasioni: all'illustrazione di tutta la produzione "corrente" seguirà la citazione delle principali ricerche in atto o già decise. Per sua stessa natura, l'esposizione del programma risulterà poi maggiormente articolata e documentata riguardo all'attività più propriamente volta verso l'esterno mentre sarà meno analitica nell'illustrazione di quei contributi di affinamento tecnico, di innovazione metodologica, di presentazione tipografica che della prima rappresentano il presupposto indispensabile. Ciò non significa peraltro che l'una parte sarà privilegiata rispetto all'altra, visto oltretutto che sono proprio questi contributi che consentono il continuo arricchimento del patrimonio di idee, conoscenze e metodiche che conferiscono all'opera dell'Istituto carattere di continuità ad adeguati livelli qualitativi.

* * *

Ove si passi ora alla disamina più descrittiva degli impegni del 1982, sembrano da citare in particolare:

- Le rassegne "Congiuntura Italiana" e "Congiuntura Estera", che forniranno la consueta panoramica mensile della evoluzione congiunturale interna ed internazionale.

- La collana dei quaderni analitici cui è affidato il compito di approfondire taluni aspetti del quadro economico (produzione industriale, commercio con l'estero, prezzi interni ed internazionali, forze di lavoro e occupazione, inchiesta congiunturale, conti nazionali trimestrali).
- I Rapporti semestrali al CNEL: due documenti che rappresentano la sintesi di tutta l'analisi congiunturale condotta dall'Istituto e che, sotto il profilo redazionale, abbinano alla parte diagnostica un quadro previsivo a breve termine dell'economia italiana ed estera.
- La pubblicazione annuale dei "Quadri di contabilità nazionale".
- La Rassegna della letteratura dei cicli economici, che ospiterà, nei fascicoli previsti per il 1982, argomenti quali: la bibliografia commentata in corso di sperimentazione, arricchita da brevi contributi monografici; una panoramica sulla letteratura inerente ai problemi strutturali del commercio estero delle materie prime e dei prodotti di base; la messa a punto delle cronologie di riferimento dei cicli di crescita dei paesi OCSE, studio che è a sua volta il coronamento di un lungo lavoro svolto da un gruppo di esperti internazionali cui l'ISCO

partecipa; una informativa circa i più recenti contributi alle metodologie delle inchieste congiunturali, tratta dalle memorie presentate da numerosi studiosi in occasione dei convegni CIRET. Si sta predisponendo inoltre un fascicolo relativo alla teoria delle aspettative razionali, così come essa è stata trattata nelle più recenti pubblicazioni.

- La ricorrente predisposizione dei quadri previsionali, una attività che viene svolta praticamente senza soluzione di continuità, poste le scadenze ravvicinate cui essa è soggetta: tre volte l'anno per la Comunità Europea, due volte per l'OCSE e per l'AIECE, oltre alla massa di elaborazioni specifiche effettuate sia per i due rapporti semestrali dell'ISCO al CNEL sia per corrispondere alle richieste degli organi del Governo. Per quanto riguarda, in particolare, la redazione dei conti economici previsionali delle Amministrazioni pubbliche, si renderà necessario nel 1982 un approfondimento delle metodologie di stima specie relativamente ad alcune poste (interessi passivi, trasferimenti alle imprese) che stanno assumendo un'importanza notevole.
- Le rassegne mensili predisposte, sulla base di apposite convenzioni, per conto della Direzione Generale del Teso-

ro, per la Ragioneria Generale dello Stato, per la Montedison e per l'ENI.

- La cospicua mole di dati ed elaborazioni forniti, in base ad accordi di reciproco scambio di informazioni o ad apposite convenzioni, ad enti ed organizzazioni, quali: Comunità Europea, OCSE, AIECE, ENI, DRI; Banco di Roma; Banca Commerciale Italiana; Banca Toscana; Casse di Risparmio delle Province Lombarde, di Venezia, dell'Emilia-Romagna; Regioni Piemonte e Friuli-Venezia Giulia; Montedison. Fitto è il calendario di impegni che tale attività implica e intenso il lavoro di aggiornamento delle serie statistiche e di costituzione di archivi su supporto elettronico che essa presuppone.
- Il settore delle inchieste congiunturali sarà interessato dalla consueta vasta gamma di indagini nonchè da una serie di innovazioni ed arricchimenti. Più precisamente, troverà attuazione nel 1982 il programma, concordato a livello comunitario, di portare da quadrimestrale a mensile la cadenza dell'inchiesta sui consumi. Sarà sviluppato il progetto di abbinare, rispettivamente alla prima e seconda indagine sugli investimenti industriali, un'inchiesta sulle disponibilità energetiche e una sull'innovazione tecnologica. Nell'ambito del sondaggio nel

settore industria si procederà a trimestralizzare la domanda relativa agli ostacoli alla produzione modificandone altresì i criteri elaborativi. Verrà reimpostato il paniere dell'inchiesta sulle costruzioni ed integralmente rivisto il programma di quella sulle esportazioni. E', infine, ad uno stadio avanzato il progetto di costruzione di un indice sintetico mensile dei risultati dell'inchiesta sulla Toscana.

- La predisposizione della Relazione Generale sulla situazione economica del Paese impegnerà, come ogni anno, l'Istituto in compiti di coordinamento, segreteria e parziale stesura.
- La documentazione legislativa si arricchirà di contributi in tema di analisi approfondita di provvedimenti di politica economica i cui risultati confluiranno sia in note informative interne sia in pubblicazioni nelle rassegne dell'Istituto. Rientrerà in tale ambito anche l'analisi per problematiche di politica economica dei provvedimenti adottati negli ultimi sette anni.
- Proseguirà l'opera di ampliamento del patrimonio di indicatori congiunturali. Il quadro macroeconomico costruito dall'ISCO a livello trimestrale, pur rispondendo alle

più pressanti esigenze degli operatori, risulta infatti ancora poco articolato, specie al confronto del ventaglio di informazioni offerte dai conti economici annuali cui esso si ispira. In aggiunta alle ricerche già avviate per allargare l'orizzonte delle stime, si sta procedendo ora alla valutazione trimestrale delle retribuzioni lorde e degli oneri sociali per grandi rami di attività economica, che dovrebbe consentire anche la ricostruzione delle serie storiche dal 1960 del costo del lavoro nel settore industriale ed in quelli agricolo, terziario e dei servizi non destinabili alla vendita. Vi si affiancherà la costruzione - sempre a partire dal 1960 - delle serie trimestrali degli occupati dipendenti per gli stessi settori di attività (una operazione che verrà successivamente estesa anche agli occupati indipendenti); sarà così realizzabile un indicatore trimestrale del costo del lavoro per unità di prodotto. Sempre in materia di indicatori di breve periodo, continuerà poi lo studio volto alla trimestralizzazione delle poste del Conto economico delle Amministrazioni pubbliche. L'approfondimento delle tematiche inerenti il materiale informativo disponibile sui redditi delle famiglie derivabili dall'inchiesta presso i consumatori dovrebbe consentire a non lontana

- scadenza di ottenere ulteriori indicazioni sul reddito delle famiglie (a livello globale e per parametri socio-economici) con cadenza inferiore all'anno.
- Finalizzate sia alla stampa di appositi quaderni analitici, sia alla costituzione di una banca-dati, sia all'effettuazione di elaborazioni econometriche con l'ausilio elettronico, verranno sviluppate le analisi settoriali già avviate. Saranno, in ispecie, presi in considerazione, per tutta una serie di settori, indicatori espressi in termini di volume (per produzione, importazioni, esportazioni, fatturato, ordinativi), di prezzi (prezzi ingrosso, al consumo, valori medi unitari degli scambi), di costi settoriali; vi si affiancheranno indicatori qualitativi quali quelli desumibili dalle inchieste dell'ISCO e riferiti a domanda, scorte, grado di utilizzo degli impianti, attese a breve per domanda e produzione.
 - In materia di analisi strutturale, sarà portato a termine uno studio sul commercio estero italiano negli anni 1970, 1975 e 1980. L'analisi, molto dettagliata a livello merceologico, è intesa ad individuare, negli anni indicati, le merci che hanno originato i maggiori saldi negativi e positivi del nostro interscambio commerciale ed a porre

in evidenza eventuali modificazioni intervenute nella struttura geografica dei mercati di provenienza. Sarà anche istituito un parallelo fra gli andamenti dei valori medi unitari delle merci scambiate e dei prezzi ingrosso, relativamente a quei prodotti che consentono, per caratteristiche di omogeneità, tale raffronto. In prosieguo, e per quelle voci che sembreranno offrire materia ad ulteriori approfondimenti, l'analisi potrà poi essere allargata agli anni intermedi e comunque portata avanti per il periodo più recente.

- Gli impegni dell'Istituto nelle varie sedi internazionali seguiranno un calendario ormai pressochè istituzionalizzato e che abbraccia l'intero arco dell'anno. Agli appuntamenti primaverile (Stoccolma) e autunnale (Bruxelles) presso l'AIECE si aggiungeranno quelli, già ricordati, presso la Comunità Europea e l'OCSE per la presentazione dei bilanci previsionali e/o l'esame della situazione congiunturale dei singoli paesi membri.
- Proseguirà serrata la partecipazione di ricercatori dell'ISCO ai diversi gruppi di lavoro operanti presso Enti ed organizzazioni interne quali: i Ministeri del Bilancio, del Tesoro e delle Finanze, l'Istat, la Banca d'Italia. Verrà svolta attività di consulenza nell'ambito

dei dipartimenti recentemente costituiti presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri. Assidua sarà infine la presenza a quelle riunioni di Associazioni varie che meglio consentono acquisizione di informativa e dibattiti fruttuosi.

- Anche nel 1982 l'Istituto sarà seriamente impegnato sul terreno degli studi sul ciclo economico. Allo scopo di tentare il recupero all'analisi ciclica del maggior numero possibile di indicatori congiunturali e stante la perplessità sull'interpretazione di quelli contraddistinti da andamenti incerti od anomali, si ritiene di sperimentare le nuove tecniche di scomposizione che assolvono contestualmente alle due distinte esigenze di depurazione della stagionalità e di stima del ciclo-trend. La ricerca tende in particolare all'interpretazione del "segnale" ciclo-trend non tanto nell'ottica di una esatta riproduzione dei livelli di tale componente, quanto in quella di una più precisa collocazione dei punti di svolta "storici" e di una più corretta valutazione della direzione di andamento della fase ciclica in corso. Poste le difficoltà di natura metodologica (derivanti, ad esempio, dalla necessità di "personalizzare" i nuovi filtri per tener conto al meglio possibile delle caratteristiche delle

singole serie in esame) e quelle, eventuali, di natura operativa (connesse all'utilizzo di procedure statistico-matematiche molto sofisticate), la ricerca in oggetto va peraltro collocata, quanto a tempi di espletamento, fra quelle a medio termine, anche per la necessità di una particolare rigorosità formale nella presentazione dei risultati. Nell'ottica, poi, dei metodi di scomposizione delle serie storiche si intende andare oltre i risultati ottenuti con le impostazioni che permettono contestualmente di eliminare la stagionalità e di stimare il ciclo-trend, spostandosi su tecniche di 'perequazione-adattamento simultaneo o di interpolazione per punti.

Da ricordare, infine, le linee lungo le quali si svilupperà nel corso del 1982 l'attività del Cento Elettronico. In aggiunta alla consueta "routine" ci si muoverà secondo tre principali direzioni: implementazione e revisione di procedure correnti; sviluppo di software applicativo per l'utilizzo di terminali da parte di "utenti interni"; studio e sperimentazione, da terminale, di packages interattivi quali quelli per il trattamento di serie storiche e la stima di modelli econometrici in dotazione del Centro Interfacoltà dell'Università di Roma. Nell'ambito delle procedure correnti, in particolare, è prevista la

ristrutturazione delle procedure di trattamento dei dati del commercio estero e del fatturato e degli ordinativi delle aziende industriali. La "meccanizzazione" dei quaderni analitici si allargherà nel 1982 al quaderno dei prezzi. Il progetto di realizzazione di una banca-dati di serie storiche comporterà la rilevazione, la codifica e la registrazione su supporti magnetici di nuovi indicatori statistici oltrecchè l'aggiornamento periodico di quelli già memorizzati. Sarà in questo modo ulteriormente incrementata la diffusione ad "utenti esterni" di dati statistici su nastro magnetico. Per quanto riguarda il secondo punto, se l'aumentata capacità di memoria centrale dell'elaboratore interno permetterà un migliore utilizzo del terminale da parte di utenti interni, si dovrà peraltro provvedere ad ottimizzare e sviluppare ulteriormente le procedure di elaborazione da terminale sia in linguaggio BASIC che tramite software di sistema. Sarà infine perfezionato il collegamento dell'ISCO sia all'elaboratore della Cassazione, con facoltà di accesso alla relativa banca-dati, sia a quello del Centro di Calcolo Interfacoltà dell'Università di Roma, con il vantaggio, in quest'ultimo caso, di utilizzare il già ricordato package interattivo per la stima e la simulazione di modelli econometrici.

PAGINA BIANCA