

ATTI PARLAMENTARI
X LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XXXVI
n. 3

RELAZIONE

**SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ PER
L'ESERCIZIO FINANZIARIO 1990 E SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ
SVOLTA NELL'ESERCIZIO 1988**

(Articolo 25 della legge 7 agosto 1973, n. 519)

Presentata dal Ministro della Sanità
(DE LORENZO)

Trasmessa alla Presidenza il 5 luglio 1990

INDICE

INTRODUZIONE.....	Pag.	3
Attività di ricerca.....	"	3
Attività di controllo e sorveglianza	"	4
Prevenzione.....	"	11
Attività culturale e didattica.....	"	15
 ATTIVITA' ISTITUZIONALI.....	 "	 19
Tabella 1. - Personale in servizio (anni 1986-1988)	"	21
Tabella 2a. - Consuntivo di spese.....	"	21
Tabella 2b. - Consuntivo delle entrate.....	"	21
Tabella 3. - Attività di controllo	"	22
Tabella 4. - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (dalla sua costituzione al 31/12/1988).....	"	23
Tabella 5. - Pubblicazioni.....	"	24
Tabella 6. - Convenzioni.....	"	24
Tabella 7. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto.....	"	24
Tabella 8. - Visite.....	"	24
Tabella 9. - Ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409)	"	24
Tabella 10. - Centri di collaborazione dell'OMS.....	"	25
 RELAZIONE SINTETICA DELL'ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO DEI PROGETTI D'ISTITUTO.....	 "	 27
Progetto MALATTIE INFETTIVE	"	29
Progetto PATOLOGIA NON INFETTIVA.....	"	51
Progetto AMBIENTE.....	"	67
Progetto FARMACI	"	93
Progetto ALIMENTI E SALUTE	"	103
Progetto VALUTAZIONE E PIANIFICAZIONE DEI SERVIZI SANITARI	"	107

INTRODUZIONE

La relazione annuale dell'Istituto viene presentata ai sensi dell'art. 25 della legge 7 agosto 1973, n. 519. Si riportano alcuni degli aspetti più significativi dell'attività svolta nel 1988 sia nel settore della ricerca sia in quello del controllo e della sorveglianza, dando in forma tabellare i dati statistici relativi, e una sintesi dei progetti d'Istituto.

Attività di ricerca

Le prospettive di sviluppo delle attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità sono strettamente connesse al problema del coordinamento della ricerca sanitaria finalizzata, quella ricerca cioè immediatamente orientata all'attuazione degli obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Coerentemente con tali obiettivi l'Istituto ha costruito una griglia di riferimento per le componenti periferiche del SSN costituita dai propri progetti di ricerca.

Questi sono stati vagliati in modo da valorizzare le attività ad elevato contenuto innovativo e comunque tutte quelle di indubbia rilevanza scientifico-sanitaria del paese.

I progetti sono: *Malattie infettive; Patologia non infettiva; Ambiente; Farmaci; Alimenti e salute; Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari.*

I progetti hanno integrato tra loro competenze scientifiche spesso molto diverse accentuando il carattere multidisciplinare e le collaborazioni con altre strutture di ricerca.

Questo sforzo innovativo è ben documentato dal numero delle pubblicazioni che è passato da 269 nel 1983 a 649 nel 1988.

Per quanto questo indicatore non identifichi la qualità del lavoro scientifico, esso appare tanto più significativo in quanto migliorato, a fronte di una spesa per ricerca e sviluppo praticamente invariata. La quota di finanziamento non è infatti aumentata, in termini reali, negli ultimi 3 anni per la necessità urgente di attuare un programma pluriennale di risanamento ed adeguamento delle strutture e delle attrezzature, in modo da effettuare esperimenti con materiali potenzialmente pericolosi in condizioni di sicurezza.

Il fatto più significativo del 1988 è stato l'avvio di un progetto di ricerca sull'AIDS a livello nazionale che segue di appena un anno il varo di un precedente progetto nazionale sulla "Terapia dei tumori".

Questi due progetti rappresentano una novità significativa perché per la prima volta l'Istituto è coordinatore e finanziatore di attività di ricerca su territorio nazionale.

Progetto di ricerca AIDS. - A otto anni dall'identificazione negli Stati Uniti dei primi casi di AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita), si è oggi di fronte ad una diffusione su scala mondiale della malattia e a stime di enormi incrementi del numero dei casi nei prossimi anni. Ciò è dovuto da un lato al lungo periodo di incubazione dell'infezione e dall'altro alla sua ancora inarrestabile diffusione. In tutti i paesi colpiti si stanno predisponendo da parte delle Autorità sanitarie in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità programmi di intervento mai impostati su questa scala per il controllo di una singola malattia infettiva. La situazione richiede, infatti, a) interventi a breve termine quali urgenti campagne di sensibilizzazione ed educazione sulle modalità di trasmissione dell'infezione e misure immediate di sanità pubblica, e b) il coordinamento e lo sviluppo di attività di ricerca per ampliare le conoscenze di base e studiare le possibili applicazioni di tali conoscenze al controllo e alla cura della malattia. E' opinione non contestata che lo sforzo per il controllo dell'AIDS non possa e non debba essere delegato a pochi paesi, ma debba coinvolgere le potenzialità scientifiche di ogni paese. E' infatti da una

ricerca multidisciplinare e coordinata che ci si può aspettare una soluzione dei diversi quesiti relativi alla prevenzione e alla cura della malattia.

E' con queste premesse che è stato lanciato nell'agosto 1988 il primo Progetto di ricerca italiano sull'AIDS su indicazione del Ministro della Sanità, che ne ha affidato l'organizzazione e la gestione all'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo sia di coordinare a livello nazionale i gruppi di ricerca che già operavano in Italia in questo settore, sia di stimolare gruppi di ricerca, accademici e industriali, operanti in altri settori, a portare il loro bagaglio professionale in questo campo. Tale coordinamento potrà permettere l'organizzazione dell'attività dei vari gruppi verso obiettivi comuni e la possibilità di valutare periodicamente le priorità da perseguire. I fondi (sei miliardi) sono stati resi immediatamente disponibili ai gruppi partecipanti mediante la gestione diretta dei fondi da parte dell'Istituto così che le ricerche avessero inizio al più presto.

Le aree di ricerca sull'AIDS verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base della possibilità di fornire risposte peculiari ad azioni preventive nel nostro paese (specie nel campo dell'epidemiologia) o di contribuire ad aumentare le conoscenze sui meccanismi di infezione (come nel campo dell'eziopatogenesi e dei modelli animali), di studiare le modalità di applicazione di conoscenze tecniche (come nel campo della diagnostica e della terapia) o di valutare le ripercussioni delle infezioni da HIV sui servizi assistenziali e sugli aspetti etici, psico-sociali e giuridici.

Le linee generali del primo Progetto AIDS, approvate dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità, sono state articolate nei seguenti sottoprogetti:

- 1) Sottoprogetto *Aspetti psicologici e psichiatrici*;
- 2) Sottoprogetto *Assistenziale*;
- 3) Sottoprogetto *Clinica e terapia*;
- 4) Sottoprogetto *Diagnostica*;
- 5) Sottoprogetto *Epidemiologia*;
- 6) Sottoprogetto *Eziopatogenesi*;
- 7) Sottoprogetto *Sviluppo di modelli animali*.

Terapia dei tumori. - Nell'ambito del "Programma cooperativo italo-americano sulla terapia dei tumori" (DL 30 ottobre 1987, n. 443 convertito nella Legge 29 dicembre 1987 n. 531, apparsa nella G.U. Serie generale n. 303 del 30/12/1987), l'attività svolta nel 1988 è proseguita con l'implementazione di programmi clinici e sperimentali avviati nello scorso anno.

Le ricerche cliniche, svolte dall'Istituto Regina Elena e dal Centro Trasfusionale dell'Università "La Sapienza" in collaborazione con il Laboratorio di Ematologia ed Oncologia dell'ISS, sono state quanto mai impegnative: è stato infatti affrontato il trattamento di pazienti affetti da varie neoplasie in fase metastatica (in particolare melanoma e carcinoma renale), refrattarie alle terapie convenzionali, mediante interleuchina 2 ricombinante (IL-2, fornita dal National Cancer Institute di Bethesda, USA) e linfociti citotossici (cellule LAK, prelevate dal paziente, "attivate" *in vitro* presso il Laboratorio di Ematologia ed Oncologia e quindi reinfuse nel paziente stesso). Un primo gruppo di soggetti è stato trattato con basse dosi di IL-2, per affrontare il problema della tossicità da IL-2 con la dovuta cautela. Un secondo gruppo è stato trattato a dosaggio pieno: sono stati in tal modo confermati, per la prima volta in Italia, i risultati segnalati da Rosenberg e coll. con un caso di remissione parziale ed uno di remissione sub-totale (rispettivamente con regressione >50% o vicina al 100% della massa tumorale, comprensiva delle metastasi) nei primi cinque pazienti compiutamente esaminati.

Sono inoltre iniziati due "trials" clinici innovativi, che prevedono: a) l'infusione di IL-2 nell'arteria epatica di pazienti con carcinomi epatici; b) un protocollo combinato con IL-2 e polichemioterapia antiblastica: i risultati preliminari in due pazienti con microcitoma polmonare ed uno con sarcoma di Ewing sono oltremodo incoraggianti.

E' iniziata in parallelo l'attività di ricerca di base su citochine e linfociti ad attività tumorale, sia a livello cellulare (allestimento di un sistema originale per la produzione *in vitro* a lungo termine di cellule LAK) sia molecolare (caratterizzazione delle catene del recettore dei T linfociti in cellule LAK).

Attività di controllo e sorveglianza

Nell'ambito delle attività di controllo e sorveglianza, affidate all'Istituto dall'art. 1 della legge 519/1973 e dalla legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (833/1978), si riportano di seguito alcune attività che per le loro caratteristiche e impegno di lavoro hanno assunto particolare rilievo nel 1988.

Centro Operativo AIDS (COA). - La sorveglianza delle infezioni da HIV è stata condotta sulla base delle indicazioni della Commissione Nazionale per la Lotta all'AIDS. Di particolare interesse è stato lo studio multicentrico che ha coinvolto i servizi per tossicodipendenti. Questo studio ha dato delle indicazioni sui comportamenti a rischio dei tossicodipendenti ed ha consentito di stimare l'incidenza di AIDS in questa popolazione. Non ha invece ancora raggiunto un livello di funzionalità soddisfacente la raccolta di informazioni sulle trasfusioni di sangue, che ha raggiunto soltanto il 50% delle donazioni/anno. Tuttavia questa attività ha consentito di costruire il primo registro nazionale degli emofilici che consentirà di favorire dei servizi adeguati a questi soggetti a rischio.

Il COA offre anche il servizio del *Numero Verde*; un servizio di informazione che riceve più di cento richieste al giorno oltre a numerosi quesiti scritti, cui fanno fronte sei operatori professionali per cinque giorni alla settimana.

Indagini epidemiologiche su popolazioni professionalmente esposte alle emissioni di veicoli a motore. - Un gran numero di agenti chimici sono presenti nell'atmosfera in conseguenza della combustione incompleta di derivati del petrolio utilizzati per il riscaldamento domestico, negli impianti industriali e nei motori a benzina e diesel.

In queste emissioni, che si trovano sia in fase corpuscolata sia in fase di vapore, sono presenti numerosi agenti nocivi tra i quali i più estesamente studiati sono l'anidride solforosa, gli ossidi di azoto, il monossido di carbonio e il materiale corpuscolato.

Un gruppo importante di sostanze chimiche presenti in queste emissioni è costituito da composti di accertata azione cancerogena nell'animale, ad esempio diversi idrocarburi aromatici policiclici.

La relazione tra gli inquinanti atmosferici e gli effetti sulla salute è stata oggetto di numerose indagini epidemiologiche condotte negli ultimi 30 anni.

Tra le diverse fonti di inquinamento atmosferico, una particolare attenzione viene attualmente rivolta ai gas di scarico degli autoveicoli sia per l'evoluzione a livello internazionale degli studi sulla loro tossicità, sia in relazione alla regolamentazione delle caratteristiche dei carburanti.

Organismi quali il NIOSH e la IARC hanno recentemente valutato la cancerogenicità degli scarichi di motori a benzina e a diesel, concludendo che queste miscele complesse sono probabilmente cancerogene per l'uomo.

La cancerogenicità sembra imputabile agli idrocarburi policiclici aromatici ed ai nitroareni adsorbiti alla fase particolata delle emissioni.

Per quanto riguarda la valutazione degli effetti dell'esposizione umana a gas di scarico di motori, gli studi epidemiologici condotti fino ad oggi hanno segnalato eccessi di rischio per tutti i tumori e, in particolare, per i tumori respiratori, della vescica, del sistema digerente e del sistema linfopoietico in diverse categorie professionali: autisti, ferrovieri nei paesi in cui le locomotive sono alimentate a diesel, operatori di macchinari pesanti. Studi condotti sugli addetti alla raffinazione, distribuzione e vendita di derivati del petrolio hanno altresì documentato incrementi di rischio cancerogeno verosimilmente riconducibili all'inalazione degli idrocarburi aromatici volatili presenti nei carburanti.

Presso il reparto di Epidemiologia Ambientale e Monitoraggio Biologico del Laboratorio di Igiene Ambientale è stato creato, e viene periodicamente aggiornato, un archivio degli studi epidemiologici sul rischio cancerogeno legato a queste esposizioni pubblicati negli ultimi dieci anni.

L'archivio è stato installato su supporto magnetico, utilizza la procedura DB III Plus e consiste delle referenze bibliografiche complete oltreché di informazioni sulla metodologia d'indagine, sulle sedi tumorali studiate e sulle esposizioni professionali indagate. La registrazione di questi dati permette di selezionare dall'archivio sottogruppi di articoli per diverse parole-chiave. Attualmente l'archivio contiene 125 voci bibliografiche.

Dall'analisi della letteratura scientifica disponibile emerge la difficoltà della valutazione della cancerogenicità per l'uomo di queste esposizioni. Alcuni dei problemi sono d'ordine metodologico, come l'accertamento e la valutazione dei livelli di esposizione ai fattori di rischio in studio e l'analisi degli effetti di esposizioni concomitanti ad altri cancerogeni ambientali, ad esempio le fibre di amianto ed il fumo di sigaretta. La diffusione dell'esposizione a gran parte della popolazione, inoltre, rende problematica la stima dell'entità del rischio associato all'esposizione, in quanto quest'ultimo viene misurato in rapporto alla frequenza di tumori nella popolazione generale. Gran parte degli studi realizzati finora, infine, non avevano dimensioni sufficienti per rilevare i moderati incrementi di rischio probabilmente in gioco (ad esempio, aumenti della frequenza del tumore polmonare dell'ordine del 50%).

Molti dei problemi segnalati possono essere affrontati e risolti solo con un approccio interdisciplinare e, in particolare, con il contributo della tossicologia sperimentale e dell'igiene ambientale alla individuazione di indicatori di esposizione sensibili e specifici.

Accanto ad altri approcci metodologici già utilizzati o in via di elaborazione presso l'ISS, il reparto di Epidemiologia Ambientale e Monitoraggio Biologico del Laboratorio di Igiene Ambientale ha ritenuto

importante avviare una linea di ricerca epidemiologica sulla valutazione del rischio cancerogeno associato all'esposizione a gas di scarico di motori.

La linea di ricerca proposta è incentrata sull'analisi integrata di studi retrospettivi di mortalità su vigili urbani, tassisti e conducenti di autobus in via di realizzazione in diversi centri di ricerca italiani (Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio, Roma; C.S.P.O., Firenze; Istituto Oncologico "F. Addarii", Bologna; Istituto di Biometria, Università di Milano). Queste indagini utilizzano protocolli comparabili al fine di garantire la possibilità di un'analisi combinata dei dati raccolti in diverse città italiane. L'analisi cumulativa per categoria professionale (circa 3.000 vigili urbani, 6.000 tassisti e 3.000 dipendenti di aziende trasporti municipalizzate) consentirà di risolvere i problemi di potenza dovuti alle piccole dimensioni dei singoli studi, ottenendo stime precise dei parametri in studio.

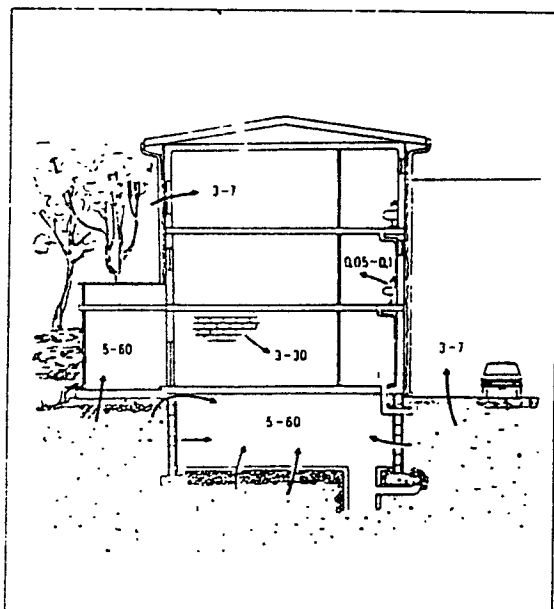
L'analisi per città di provenienza all'interno di ciascuna categoria professionale, d'altra parte, consentirà di indirizzare il problema dell'esposizione in termini di livelli storici di inquinamento urbano. Particolare attenzione verrà dedicata a definire un quadro di riferimento per i livelli di esposizione che le singole categorie professionali possono aver sperimentato, attraverso indicatori indiretti del volume di traffico e/o serie storiche delle concentrazioni degli inquinanti atmosferici monitorati.

Indagine nazionale sull'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni. - La qualità dell'aria nell'interno degli edifici (Indoor Air Quality) rappresenta oggi un problema di sanità pubblica di notevole rilevanza, cui numerosi organismi internazionali stanno dedicando attenzione crescente. La popolazione dei paesi industrializzati trascorre infatti l'80-90% del suo tempo in ambienti chiusi, siano essi abitazioni, edifici pubblici o luoghi di lavoro in generale, e viene esposta a una miriade di contaminanti, la cui concentrazione è spesso maggiore nell'aria interna rispetto a quella esterna. L'evoluzione subita nei secoli dalle tipologie edilizie, i nuovi materiali impiegati per costruire e per arredare, i prodotti sempre più numerosi utilizzati per uso domestico, il migliorato isolamento degli ambienti, la diminuzione dei ricambi di aria legata anche ai progetti di risparmio energetico, hanno sicuramente influito sulla qualità dell'aria "indoors". I contaminanti chimici e fisici presenti possono essere di origine artificiale (quali i prodotti di combustione, i composti organici volatili, il fumo di sigaretta, l'asbesto, ecc.) o di origine naturale (quale il radon). Allo stadio attuale il quadro delle conoscenze tossicologiche è assai poco chiaro, salvo nel caso di alcuni specifici contaminanti e la varietà degli effetti può essere molto ampia: effetti sul sistema respiratorio o su quello nervoso, tumori, reazioni allergiche, ecc.

I programmi sulla qualità dell'aria indoors, che diversi paesi già attuano o intendono attuare, prevedono anzitutto lo studio delle situazioni e quindi la misura degli inquinanti, la classificazione dei fattori che ne influenzano la concentrazione, l'identificazione di zone o punti caratterizzati da livelli più alti e in un secondo momento l'individuazione di azioni di prevenzione o di rimedio. Queste ultime possono consistere in provvedimenti di tipo tecnico, azioni regolatorie di vario livello e iniziative sociali ed educative.

In questo contesto si inserisce l'indagine nazionale sull'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni che l'Istituto Superiore di Sanità e l'ENEA/DISP hanno ideato e programmato. A differenza di molti contaminanti chimici, il radon e i suoi prodotti, nonché le radiazioni gamma emesse dalle pareti, sono rivelabili con grande affidabilità, tramite tecniche sofisticate che vanno adattate alle esigenze specifiche. Per quanto riguarda le stime del rischio associato alla presenza di radon e soprattutto dei suoi prodotti di decadimento, esse si basano essenzialmente sui numerosi dati epidemiologici relativi ai lavoratori di miniere sotterranee. Esistono ovvie difficoltà nell'estrapolare i dati relativi all'aumentata incidenza di tumori polmonari dalle condizioni ambientali tipiche di quei luoghi e dalle situazioni respiratorie e fisiologiche dei minatori alle situazioni nelle abitazioni, sia in termini di caratteristiche dell'aria sia di attività e fisiologia delle persone della popolazione. Diversi organismi internazionali hanno elaborato, comunque, delle stime del rischio associato ad una esposizione cumulativa (esposizione ad una determinata concentrazione di radon nell'aria interna per un determinato periodo di tempo) assumendo come valida l'ipotesi di linearità della relazione fra esposizione ed effetti e l'assenza di una soglia.

Ad un'esposizione in ambienti chiusi ad una concentrazione pari al valore medio finora valutato nei paesi industrializzati corrisponderebbe, secondo tali stime, una probabilità di tumori polmonari in eccesso dell'ordine di alcuni casi su 100.000 persone. Si tratta ovviamente di valori medi che vanno confrontati con l'incidenza normale di tumori polmonari, variabile con il sesso (maggiore per gli uomini) e con le abitudini di vita (in particolare con il fumo).



Nella figura vengono riportati gli intervalli di concentrazione media di radon, in Bq/m³ (dove il becquerel è l'unità di misura dell'attività e 1 Bq è pari a una disintegrazione al secondo), misurati nelle case, attribuibili al contributo del suolo, dei materiali di costruzione, dell'acqua o dell'aria proveniente dall'esterno.

L'indagine nazionale sull'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni ha l'obiettivo di valutare la concentrazione media di radon nelle abitazioni del nostro paese. La conoscenza della concentrazione media del radon, nonché del suo intervallo di variabilità, permetterà una stima del rischio connesso con questo inquinante indoors e fornirà elementi per una scelta, squisitamente di tipo politico, sui valori da assumere quali livelli di riferimento per eventuali azioni di rimedio nelle abitazioni esistenti o di prevenzione per le nuove.

La radioattività naturale, infatti, non rientra attualmente nella legislazione operante nel nostro paese (DPR 185/64 e suoi decreti applicativi), né viene vincolata nelle nuove Direttive della CEE (del 1980 e del 1984), peraltro non ancora recepite in Italia. La Comunità Europea ha esplicitamente escluso che la radioattività naturale indoors sia regolamentata dalle Direttive Comunitarie finora approvate e sta esaminando l'opportunità di emanare suggerimenti in merito ai livelli di riferimento per la concentrazione di radon, da considerare come guida e non come vincoli. Sul valore che questi livelli dovrebbero avere e soprattutto sui criteri su cui debbono basarsi è oggi aperta una discussione a livello internazionale: solo alcuni paesi hanno già fatto delle scelte e queste sono allo stato attuale abbastanza difformi. Campagne di misura della concentrazione di radon all'interno delle abitazioni condotte agli inizi degli anni 80 in diversi paesi, fra cui l'Italia, hanno messo in

evidenza come alcuni individui della popolazione possono ricevere nelle case dosi notevolmente superiori, anche di un ordine di grandezza, a quelle che la Commissione Internazionale per le Protezioni Radiologiche (ICRP) raccomanda per l'esposizione del pubblico a sorgenti artificiali di radiazione. E' apparsa quindi evidente alla Comunità scientifica e agli organismi sanitari e di controllo, la necessità di procedere ad indagini sul territorio rappresentative delle esposizioni medie delle popolazioni negli ambienti chiusi.

Per questo motivo nel 1985 l'ENEA/DISP e l'Istituto Superiore di Sanità hanno deciso di elaborare congiuntamente un progetto di indagine nazionale al fine di valutare l'esposizione media della popolazione italiana alla radioattività naturale indoors, individuare eventuali aree ad elevata concentrazione di radioattività e verificare la correlazione della concentrazione di radon nelle abitazioni con la geologia del terreno, con altri parametri ambientali (temperatura, ventilazione), nonché con le caratteristiche strutturali degli edifici. Il raggiungimento di questi obiettivi è subordinato alla scelta di un campione di abitazioni statisticamente rappresentativo e all'utilizzo di metodologie di rivelazione affidabili, nonché di protocolli validati per le misure e l'elaborazione dei dati.

La rappresentatività del campione garantisce, infatti, la bontà delle stime che verranno effettuate e lestrapolazioni conseguenti. Va sottolineato, inoltre, che eventuali provvedimenti potranno essere presi solo a fronte di dati rappresentativi ed affidabili, cosa che per altro è sottolineata in tutti i documenti delle organizzazioni internazionali.

La scelta dei metodi di rivelazione è stata preceduta da una attenta analisi delle tecniche esistenti: in particolare, il dosimetro per il radon ha richiesto un lungo lavoro di ricerca e sviluppo per la realizzazione di uno strumento affidabile, economico, non ingombrante. Per la rivelazione della radiazione gamma verranno impiegati dosimetri a termoluminescenza, di larga diffusione nella dosimetria personale.

Una volta messa a punto la strategia dell'indagine, dal punto di vista metodologico e strumentale, l'ENEA/DISP e l'Istituto Superiore di Sanità hanno deciso di coinvolgere le strutture sanitarie a livello regionale considerata la rilevanza che può assumere il problema dell'esposizione alla radioattività naturale indoors. E' stato così proposto agli Assessori alla sanità di promuovere l'indagine nel territorio regionale e di realizzarla con le proprie strutture: utilizzando, ad esempio, i servizi di primo livello per il contatto

con le famiglie, la distribuzione dei dosimetri e la compilazione della scheda, e i laboratori di radioattività ambientale per le misure fisiche.

Nella prima fase è stata fatta la proposta a sette regioni in cui sono collocate complessivamente il 40% delle abitazioni che si intende sottoporre ad indagine. Le regioni sono state scelte fra quelle nelle quali la Commissione prevista dalla Circolare del Ministero della Sanità n. 2/1987 sulle "Direttive agli organi regionali in materia di controllo della radioattività ambientale" aveva proposto (e il Consiglio Sanitario Nazionale aveva approvato) venissero sviluppate prioritariamente, insieme ad altre, le competenze relative al controllo della radioattività naturale.

L'avvio di una prima fase dell'indagine avverrà in cinque di queste regioni entro metà aprile 1989. La seconda fase, comprendente altre regioni, dovrebbe partire entro il 1989, mentre la terza, che si prevede sarà la più complessa, dovrebbe iniziare entro il 1990.

Il coinvolgimento delle strutture regionali è stato accompagnato da una intensa attività di informazione, addestramento e supporto tecnico da parte delle istituzioni centrali per quel che riguarda le problematiche della radioattività naturale e le tecniche di rivelazione. E' stato infatti predisposto un opuscolo al riguardo da distribuire alle famiglie e un documento informativo per le Amministrazioni locali. Tali attività non si esauriscono nella produzione di materiale informativo o in una serie di incontri e corsi, ma si protrarranno nel tempo fino alla conclusione dell'indagine. Questa azione continua mira a garantire l'omogeneità e la confrontabilità dei dati e l'uniformità delle interpretazioni dei medesimi, anche sotto il profilo sanitario, requisiti essenziali per il conseguimento degli obiettivi prefissati.

A loro volta, gli Assessorati alla sanità delle prime regioni che hanno aderito all'iniziativa (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia e Lombardia) hanno organizzato numerose riunioni coinvolgendo i Sindaci e i Presidenti delle USL toccati dall'indagine, il personale che dovrà effettuare il posizionamento dei dosimetri, nonché, ovviamente, i componenti dei Laboratori di misura della radioattività. Da queste riunioni, ad alcune delle quali hanno partecipato rappresentanti delle istituzioni centrali, è emersa la disponibilità delle diverse strutture ad impegnarsi in una attività che si presenta certamente rilevante, ma anche di una certa complessità.

Sorveglianza dell'epatite virale e vaccinazione anti-epatite B. - L'epatite B rappresenta, nel campo delle malattie infettive, il principale problema di sanità pubblica del nostro paese. Ogni anno almeno 300.000 italiani contraggono una infezione, per lo più subclinica, da virus dell'epatite B, e ogni anno muoiono per cirrosi epatica B circa 6.000 italiani e circa 3.000 sono i morti per epatocarcinoma primitivo. Queste morti sono in gran parte evitabili. La patologia cronica conseguente all'epatite B è inoltre causa di molte sofferenze individuali e di altissimo costo sociale.

Il 2 e 3 giugno 1988 si è tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità un Convegno sull'epatite virale al quale hanno partecipato rappresentanti delle regioni e numerosi cultori della materia di provenienza universitaria, ospedaliera e dei servizi territoriali delle USL. Il Convegno si è articolato in 3 sessioni: sorveglianza dell'epatite virale, sieroepidemiologia, vaccinazione anti-epatite B.

Sorveglianza dell'epatite. - Dal 1984 è stato creato presso l'Istituto Superiore di Sanità un canale informativo specifico per l'epatite virale acuta (SEIEVA) con lo scopo principale di promuovere a livello locale l'indagine ed il controllo sull'epatite virale acuta e di migliorarne la conoscenza epidemiologica sotto il profilo descrittivo, analitico e valutativo.

Da quando il programma di sorveglianza è iniziato, nel maggio 1984, il numero delle USL che aderiscono al SEIEVA è passato da 3 a 146. Queste USL sono distribuite in 14 delle 21 regioni italiane: 26 nell'Italia meridionale-insulare e 120 nel nord-centro.

La popolazione delle USL che notificano è di circa 12 milioni, il 21% della popolazione italiana.

Il test sierologico per la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B è stato eseguito nel 90% dei casi notificati settimanalmente, quello relativo alle IgM anti-HAV nel 58% ed entrambi i test sierologici nel 55% dei casi. Di 697 questionari edizione 1987 di soggetti HBsAg positivi, 470 (67%) contenevano l'informazione sulle IgM anti-HBc e 308 (44%) quella relativa all'anti-delta.

La percentuale dei casi classificabili varia da regione a regione: in Lombardia, nelle Marche, in Calabria e in Sardegna tutti i casi sono classificabili; in Piemonte, Veneto, Friuli, Abruzzo, Campania oltre il 90%, mentre in Val d'Aosta solo il 65% dei casi. Differenze vi sono state tra le diverse regioni anche nella rapidità di notifica dei casi al centro di riferimento, ma complessivamente circa il 70% dei casi sono stati trasmessi entro quattro settimane dall'inizio della malattia.

Il tasso annuale di incidenza è stato complessivamente di 18 per 100.000, con un tasso più alto nei maschi che nelle femmine. Il nord-centro presenta un tasso (19 per 100.000) più elevato rispetto al sud-ovest (15 per 100.000).

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Gli obiettivi principali del SEIEVA

OBIETTIVI	METODO GENERALE
Sorveglianza semplice a) Notifica differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta. b) Epidemiologia descrittiva dell'incidenza dell'epatite virale acuta tipo specifico per data di insorgenza, luogo, età e sesso. c) Precoca individuazione di focolai epidemici.	Notifiche con allegati markers sierologici disponibili, trasmesse sia a livello locale sia nazionale.
Sorveglianza estesa d) Misurare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.	Intervista dei casi notificati usando un questionario standardizzato.
Studi analitici e) Misurare nel tempo a livello locale (più USL di aree territoriali omogenee), per ciascun tipo di epatite virale, il rischio relativo ed attribuibile associati a particolari esposizioni. f) Identificazione, più rapida possibile, di focolai epidemici, per individuare il modo di trasmissione principale al fine di controllare l'evento e/o di prevenirne altri simili. g) Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa a livello locale dei fattori di rischio.	Ricerche di tipo caso-controllo sui fattori di rischio delle epatiti in aree endemiche ripetute ad intervalli di 2-3 anni. Indagini <i>ad hoc</i> utilizzando l'approccio caso-controllo e, occasionalmente per alcuni focolai da fonte comune, l'approccio di coorte.

L'incidenza di epatite A al sud è stata 4 per 100.000 contro 1 per 100.000 al nord-centro. Al sud, al contrario del nord, le fasce di età più colpite da epatite A sono quelle infantili.

L'incidenza di epatite B al nord-centro (12 per 100.000) è stata più del doppio rispetto al Sud-Isole (5 per 100.000) e tale differenza è attribuibile in grandissima parte alle fasce di età 15-24 anni.

L'epatite nonA, nonB non mostra differenze geografiche di rilievo se non per la maggior incidenza nelle fasce giovanili nel sud-isole.

L'incidenza complessiva di epatite acuta è diminuita rispetto all'anno precedente. Un contributo a tale diminuzione viene dalla diminuzione dell'epatite A al nord-centro e dalla flessione dell'incidenza dell'epatite B nella fascia di età 15-24. Inoltre la differente incidenza di epatite B tra nord-centro e sud-isole può essere attribuita al fatto che al sud la modalità più importante di diffusione è rappresentata dalla trasmissione intrafamiliare che, colpendo soprattutto i bambini, dà luogo ad un'alta proporzione di casi asintomatici.

Gli interventi chirurgici, «altre esposizioni parentali», terapie odontoiatriche e tossicodipendenza continuano ad essere un importante fattore di rischio per l'epatite B e l'epatite nonA, nonB, mentre le trasfusioni si osservano quasi esclusivamente in quest'ultima.

I dati sugli anticorpi anti-delta anche se parziali indicano che il 10% delle epatiti acute di tipo B sono da virus delta e che circa la metà di queste sono superinfezioni. Quest'ultimo dato è di particolare interesse in quanto le superinfezioni da virus delta hanno un ruolo di primaria importanza nello sviluppo dell'epatite cronica delta.

Sieroepidemiologia dell'epatite B. Sono stati presentati i risultati di indagini sieroepidemiologiche svolte in Sardegna e a Napoli sulla prevalenza di marcatori di HBV nei bambini nelle fasce di età tra 1 ed 11 anni, secondo un protocollo stabilito dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con gli Istituti di Igiene delle Università di Cagliari, Sassari e Roma (II Università) e la Clinica Pediatrica della II Facoltà di Medicina dell'Università di Napoli.

Dai risultati è emersa un'attuale bassa circolazione del virus B nei primi anni di vita, pur essendo stata recentemente documentata in queste regioni un'elevata prevalenza di portatori di HBsAg (5%) nei soggetti adulti. Sono stati presentati anche i risultati di uno studio effettuato in un'intera scuola elementare di Napoli, ove si è evidenziato un notevole declino dei marcatori di infezione da HBV rispetto ad un analogo studio effettuato dieci anni addietro.

Questi dati sieroepidemiologici confermano quanto suggerito dal SEIEVA: l'incidenza di epatite B in Italia sta diminuendo.

Vaccinazione anti-epatite B. I rappresentanti delle varie regioni hanno riferito sull'andamento della campagna vaccinale anti-epatite B nel proprio ambito territoriale.

Nel corso del 1987 sono stati vaccinati in Italia 42.545 soggetti, di cui il 40% era costituito da personale ospedaliero, il 34% da conviventi di portatori cronici, il 10% da neonati da madre HBsAg positiva ed infine il 16% da altri gruppi a rischio. In particolare, per quanto ha riguardato la profilassi dei neonati da madre portatrice di HBsAg, su 387.066 parti avvenuti nelle regioni presenti al Convegno, 228.000 (59%) gestanti sono state sottoposte alla ricerca dell'HBsAg. Di esse 5.737 sono risultate HBsAg+ (prevalenza del 2,5% con un "range" tra 0,5% e 5,2% per regione).

Dei 5.737 neonati da madre HBsAg+, 4.326 (75%) sono stati sottoposti a profilassi attiva e passiva. Sia l'accettazione dello screening per HBsAg da parte delle gestanti sia la copertura immunitaria dei neonati sono risultate più elevate nelle regioni a più bassa prevalenza di HBsAg.

E' stata sottolineata la necessità della capillare vaccinazione dei conviventi di portatori cronici e dei neonati da madre HBsAg+.

Alcuni relatori, ed in particolare i ricercatori dell'ISS, hanno richiamato l'attenzione sull'importanza ed il ruolo delle misure di prevenzione non immunitaria. In effetti la disponibilità di un vaccino non può costituire un alibi per non adottare misure di profilassi relative alle pratiche ospedaliere, chirurgiche, odontoiatriche, ecc. che, come suggeriscono i dati del SEIEVA relativi al rischio attribuibile, hanno un grande potenziale di prevenzione, oltretutto, a breve termine.

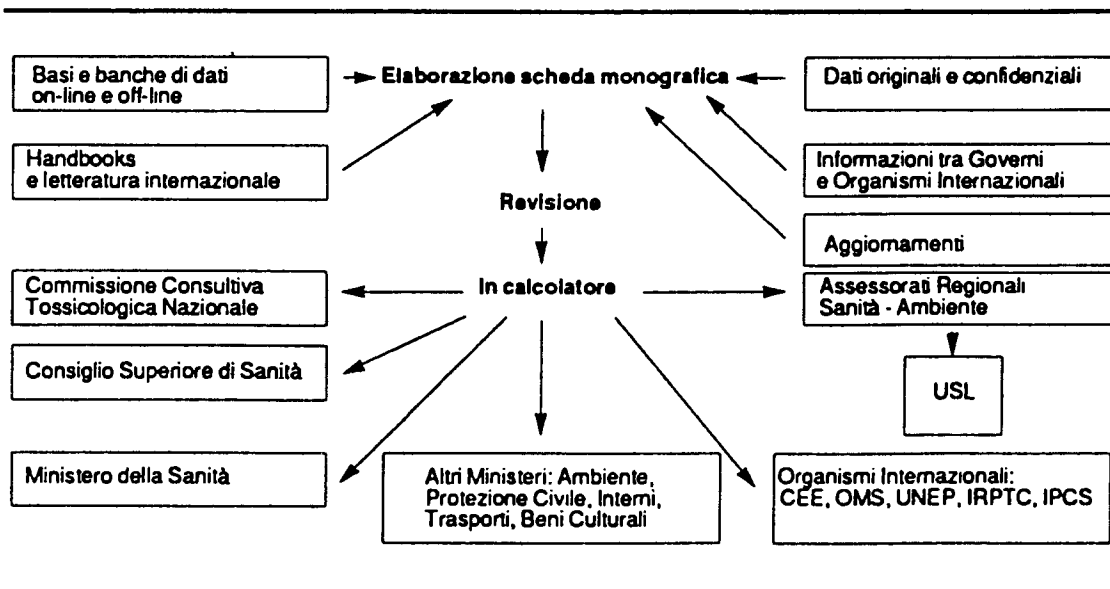
E' stata, infine, sottolineata l'importanza strumentale del sistema di notifica tipo specifica SEIEVA dell'ISS per monitorare nel tempo e valutare l'impatto delle future campagne di prevenzione immunitaria e non immunitaria sui tassi di incidenza di epatite B nel nostro paese.

Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche. - L'art. 9 della legge 23/12/1978 n. 833 ha affidato all'Istituto Superiore di Sanità il compito di approntare ed aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Una disposizione di tal genere, particolarmente impegnativa in quanto presupponeva l'approntamento e la gestione di una vera e propria banca-dati sulle sostanze chimiche esistenti, nasceva da una nuova coscienza, che si andava sviluppando in quegli anni a livello internazionale, sulla necessità di produrre informazioni adeguate sulle sostanze chimiche prima della loro commercializzazione («pre-marketing notification» prevista dalla direttiva CEE 79/831) o addirittura prima della loro fabbricazione («pre-manufacturing notification» prevista dalla legge T.S.C.A. americana), allo scopo di pervenire ad una valutazione del rischio potenziale della sostanza stessa nei confronti dell'uomo e dell'ambiente. Questo nuovo atteggiamento, essenzialmente preventivo, risultava però pienamente applicabile solo alle sostanze «nuove», cioè messe in commercio per la prima volta a partire da una certa data (fissata poi al 18/9/1981), mentre per le sostanze «esistenti», cioè già in commercio prima di quella data, rimaneva il grosso problema della scarsa disponibilità e reperibilità dei dati chimico-fisici, tossicologici ed ecotossicologici necessari ad una corretta valutazione del rischio. Venivano quindi definiti, per le sostanze esistenti, una serie di programmi d'azione, partendo innanzitutto da un vero e proprio censimento delle sostanze presenti sul mercato comunitario al 18/9/81 (l'Inventario EINECS, comprendente circa 100.000 voci e attualmente disponibile nella versione non ufficiale in lingua inglese), promuovendo poi, soprattutto con iniziative OCSE e UNEP, la definizione di strumenti atti a migliorare il livello, la qualità e la possibilità di scambio rapido delle informazioni su tali sostanze. L'INSC trova quindi la propria collocazione in questo quadro, volendo rappresentare, per l'Amministrazione Pubblica, il punto di riferimento nazionale per la raccolta sistematica delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggiore rilievo.

Un'apposita Commissione ha lavorato alla stesura di un progetto di fattibilità dell'INSC; vennero definiti: a) un modello di procedura per la realizzazione dell'Inventario, con previsioni di costi e di tempi relativi; b) criteri per l'identificazione delle sostanze da considerare e per la scelta delle priorità; c) un primo elenco di sostanze o famiglie chimiche prioritarie, comprendente 57 voci; d) l'elenco delle fonti bibliografiche specializzate sulle sostanze chimiche e delle banche e basi di dati consultabili con sistemi on-line e off-line.

Operativamente, è stato acquisito un mini-elaboratore che, tenuto conto degli ampliamenti successivi, si presenta attualmente con la seguente configurazione: memoria di massa totale: 430 MB, distribuita in un disco fisso da 330 MB e due drive da 50 MB con Diskpack removibili; una unità a nastri da 1.600 bpi; due stampanti ad aghi, una stampante a margherita, una stampante laser; dieci terminali video in rete.

Il modello di scheda utilizzato, dopo successivi affinamenti, comprende attualmente 14 capitoli, con informazioni riguardanti l'identità della sostanza, i dati di produzione e utilizzazione, le proprietà chimico-fisiche, i dati tossicologici su mammiferi a breve e a lungo termine, i dati ecotossicologici, gli studi sulla reattività e il destino ambientale, le osservazioni sull'uomo a seguito di esposizione acuta e/o prolungata, le misure per l'emergenza e/o l'inattivazione, i dati complementari per particolari applicazioni e usi, i valori limite negli ambienti di lavoro, le varie classificazioni di pericolo, le valutazioni disponibili e la bibliografia, sia generale sia specifica. Viene riportata infine la data di aggiornamento della scheda, con l'indicazione del nome della persona che l'ha elaborata. L'attività dell'Inventario viene svolta presso il Laboratorio di Tossicologia Applicata dell'ISS, Reparto «Inventario e caratterizzazione delle sostanze chimiche», in collaborazione con Organismi esterni quali la CEE, il Ministero dell'Ambiente, il Ministero della Marina Mercantile. La struttura attuale dell'INSC è schematizzata nella Figura alla pagina seguente.

Approntamento e funzioni dell'INSC

Inizialmente, come si vede, la scheda viene elaborata manualmente, utilizzando come fonti di informazione banche e basi di dati, handbooks e letteratura scientifica internazionale, ivi comprese monografie di Agenzie o Organizzazioni quali la IARC, l'EPA, il NIOSH, l'IPCS, l'IRPTC, l'ECETOC, ecc. Vengono inoltre utilizzati, ove disponibili, anche dati originali e confidenziali non pubblicati. Dopo una prima revisione della bozza di scheda, essa viene inserita in calcolatore, attraverso un programma operativo appositamente definito. Più recentemente, attraverso modifiche e affinamenti del programma stesso, si sta cercando di eliminare la fase della elaborazione manuale, attraverso l'inserimento diretto in calcolatore di blocchi successivamente componibili sotto forma di scheda provvisoria; la revisione, che vale a questo punto anche come revisione linguistica, viene effettuata in questa fase. Naturalmente, ogni volta che dalla letteratura emergono dati significativi, la scheda, o comunque una parte di essa, viene aggiornata con l'indicazione della data di aggiornamento. Le schede dell'INSC vengono utilizzate da vari organismi ufficiali e strutture pubbliche per i rispettivi compiti istituzionali (Ministero della Sanità in primo luogo, altri Ministeri quali l'Ambiente, la Protezione Civile, la Marina Mercantile, gli Interni, i Trasporti, i Beni Culturali, Commissioni ufficiali quali il Consiglio Superiore di Sanità e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale); vengono anche utilizzate nell'ambito di collaborazioni con organismi internazionali quali la CEE, l'OMS, l'UNEP, l'IRPTC, l'IPCS; vengono infine utilizzate nel quadro delle collaborazioni previste con le Regioni e, loro tramite, anche con le USL. Attualmente presso l'INSC sono memorizzate schede monografiche per circa 2.000 sostanze chimiche, scelte inizialmente fra quelle indicate come prioritarie dal progetto di fattibilità sopra ricordato, individuate poi nell'ambito di liste prioritarie nazionali (Ministero della Sanità, Ambiente, Interni, Marina Mercantile) o internazionali (IARC, CEE, EPA, ecc.). Inoltre è stato recentemente definito un metodo pratico che, attraverso un sistema di calcolo proporzionale alle proprietà intrinseche e ai fattori di esposizione ipotizzabili, consente di individuare liste prioritarie con criteri scientifici e rigorosi. La consistenza delle schede monografiche varia notevolmente in funzione della disponibilità dei dati di letteratura, piuttosto scarsa per sostanze di uso non generalizzato e per talune categorie di informazioni, quali i dati di produzione o importazione (in questo caso soprattutto per la mancanza di fonti attendibili), e alcuni parametri ambientali, solo di recente individuati come parametri significativi per una corretta valutazione del rischio.

Prevenzione

Nell'ambito di questo settore si segnalano le attività che nel 1988 hanno avuto particolare rilievo.

Eventi coronarici e cerebrovascolari in una popolazione italiana. L'area Latina del progetto MONICA. - In Italia, negli ultimi anni, sono stati attivati tre registri per l'infarto miocardico acuto (eventi coronarici), di cui due al nord (Area Friuli e Area Brianza) e uno al centro (Area Latina). Due di essi, Area Friuli e Area Latina, prevedono anche la registrazione degli eventi cerebrovascolari. Tali attività

rientrano nell'ambito del Progetto MONICA (Monitoraggio Malattie Cardiovascolari) dell'OMS che si svolge in modo coordinato in circa 40 centri di 27 paesi con lo scopo di descrivere i "trends" temporali di incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari e di studiare l'eventuale relazione degli stessi con i loro determinanti primari (fattori di rischio) e secondari (terapie, servizi sanitari). Il sistema di registrazione prevede la verifica individuale e la validazione diagnostica di tutti i "casi sospetti", identificati fra i ricoveri ospedalieri e tra i decessi, utilizzando procedure e criteri standardizzati a livello internazionale.

Nell'Area Latina le attività di registrazione sono iniziate in anticipo rispetto alle altre due aree e pertanto sono già disponibili i dati riguardanti i primi 3 anni di funzionamento sia del registro degli eventi coronarici sia di quello degli eventi cerebrovascolari. L'Area Latina comprende tutta la provincia di Latina più una parte della provincia di Roma, senza peraltro coinvolgere l'area metropolitana della capitale. La popolazione "target" è costituita da uomini e donne di età 25-74 e comprende circa 420.000 soggetti. L'"attack rate", mediato su 3 anni di osservazione (1983-84-85), è riportato nella Tabella 1. Come era da attendersi esso è più elevato per la cardiopatia coronarica che per gli accidenti cerebrovascolari e più elevato per i maschi che per le femmine in entrambe le patologie. La differenza tra maschi e femmine, tuttavia, è assai più rilevante per la cardiopatia coronarica che per gli accidenti cerebrovascolari, con un rapporto di circa 3/1 per la prima e di circa 3/2 per i secondi. Estrapolando gli "attack rates" osservati nell'Area Latina all'intera popolazione italiana di età 25-74 (circa 15 milioni di uomini e circa 17 milioni di donne) ci si devono attendere circa 68.000 eventi coronarici e 65.000 eventi cerebrovascolari ogni anno. Tra gli altri dati rilevati emerge l'elevata letalità a breve termine (28 giorni) che è del 56-66% per gli eventi coronarici e del 52-55% per quelli cerebrovascolari (Tabella 2). La letalità quindi è più elevata tra le donne che tra gli uomini per entrambe le patologie. Un'altra informazione interessante è stata quella riguardante il luogo di decesso degli eventi fatali. Degli eventi fatali coronarici solo la metà muore in ospedale mentre di quelli cerebrovascolari ciò avviene per circa i due terzi (Tabella 3). Da tutto ciò risulta che la patologia cardiovascolare, in particolare coronarica e cerebrovascolare, è tuttora un problema epidemico che, nonostante il miglioramento delle terapie e la più frequente e rapida ospedalizzazione, la letalità è tuttora molto elevata sia tra gli eventi coronarici sia tra quelli cerebrovascolari. Inoltre una percentuale troppo elevata di casi muore fuori dall'ospedale senza ricevere un trattamento adeguato. Ciò va a ridimensionare alcuni recenti entusiasmi sollevati dall'apparente declino dell'incidenza, della mortalità e della letalità cardiovascolare. A parte i problemi ancora irrisolti della prevenzione primaria, per la quale strutture e programmi adeguati non sono ancora stati identificati, è chiaro che le terapie, l'assistenza precoce e la prevenzione secondaria attivamente organizzata dalle strutture sanitarie sono ancora largamente insufficienti, nonostante la disponibilità teorica dei mezzi assai potenti.

Tabella 1. Progetto MONICA Area Latina. Attack rate per eventi coronarici e cerebrovascolari. Media di 3 anni, standardizzata per età, espressa in eventi per 10.000 per anno in soggetti di età 25-74.

	Uomini	Donne
Eventi coronarici	32,8	10,1
Eventi cerebrovascolari	23,5	16,6

Tabella 2. Progetto MONICA Area Latina. Letalità per eventi coronarici e cerebrovascolari entro 28 giorni in soggetti di età 25-74 (per cento).

	Uomini	Donne
Eventi coronarici	56,1	66,4
Eventi cerebrovascolari	52,4	54,9

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 3. Progetto MONICA Area Latina. Sede di decesso a breve termine (28 giorni).

Sede	Eventi coronarici		Eventi cerebrovascolari	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Ospedale	49,2	50,7	72,3	67,2
Casa	44,6	32,6	19,2	22,6
Altrove o ignoto	6,2	16,7	8,5	10,2
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0

Tossicità dell'alluminio. - Considerato responsabile di una complessa sindrome caratterizzata, nei casi più gravi, da encefalopatia ed osteopatia con fratture spontanee, associate spesso ad anemia microcitica, l'alluminio ha recentemente rappresentato per i Centri di dialisi un problema imprevisto e spesso sottovalutato. Dopo le gravi e talora mortali manifestazioni cliniche descritte nel corso degli anni '70 in Inghilterra, nella maggior parte dei casi legate a contaminazioni massive delle soluzioni di dialisi, ha assunto sempre maggiore importanza il quadro della sindrome da tossicità ritardata, dovuta soprattutto all'accumulo cronico ed all'uso continuativo di gel a base di alluminio. Trattasi di una patologia iatrogena che deve essere prevenuta, o almeno accertata precocemente, con interventi sistematici di controllo dei fluidi di dialisi e dei pazienti. Le prime segnalazioni datano a circa quindici anni or sono, quando alcuni ricercatori inglesi descrissero una nuova sindrome in pazienti uremici sottoposti a dialisi, caratterizzata da sintomi progressivi (dalla difficoltà della parola a disartria, disfasia, difficoltà a comunicare, movimenti mioclonici, per arrivare a progressivi disorientamento e demenza globale) fino all'esito fatale. Il successivo riscontro di tale sindrome ha condotto ad inquadrarla come encefalopatia dialitica o demenza dialitica. E' comprensibile che la caratterizzazione non sia stata agevole, date le varie motivazioni di vario ordine che, nel particolare stato patologico, potevano mascherare la comparsa dei sintomi riscontrati. In pratica, soltanto dopo il 1976 fu messa in evidenza e ripetutamente confermata una concentrazione anormale di alluminio nella materia grigia cerebrale di pazienti dializzati deceduti in seguito ad encefalopatia dialitica. Le ricerche successivamente sviluppate hanno consentito di stabilire una stretta correlazione tra livello di contaminazione in alluminio del liquido di dialisi ed insorgenza della sindrome neurologica. Ciò è stato confermato da sufficienti indagini epidemiologiche e si è quindi consolidato l'evidente effetto tossico dell'alluminio introdotto nell'organismo mediante l'inconsapevole impiego di liquidi di dialisi contaminati. Tuttavia, il progredire dell'attenzione verso questi eventi tossici riusciva ad evidenziare che l'encefalopatia costituiva soltanto l'espressione più marcata di altri disturbi clinici individuati via via in anemia progressiva, porfuria cutanea tarda ed osteodistrofia di tipo osteomalacico resistente alla vitamina D. Nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata è infatti comune il riscontro di gravi alterazioni ossee che nel loro insieme costituiscono il quadro patologico denominato osteodistrofia renale o uremica. Alla base di questa osteopatia metabolica si colloca da un lato l'incapacità del rene di idrossilare il 25-idrossicalciferolo in posizione I, dall'altro l'impossibilità da parte dello stesso organo di provvedere alla escrezione dei fosfati. Ne consegue ipocalcemia ed iperfosforemia, le quali si traducono sia in uno stimolo alla secrezione del paratormone, sia in un deficit di mineralizzazione di tipo osteomalacico. La constatazione di un considerevole aumento del tessuto osteoide in pazienti a lungo dializzati ha portato ad ipotizzare l'esistenza nella dialisi di un fattore principale responsabile del quadro osteomalacico. Trattasi dei casi in cui l'aumento del tessuto osteoide è talmente grave da produrre una sindrome caratterizzata da fratture multiple e dolori ossei, sovente associati a miopatie ed encefalopatia. Fra i primi ad osservare questa sindrome sono stati i nefrologi del centro dialitico di Newcastle-Upon-Tyne, i quali ne hanno associato l'insorgere ad un contenuto particolarmente elevato di alluminio nel bagno di dialisi. Effettivamente, l'incidenza di demenza e di osteomalacia risulta essere correlata ad un elevato contenuto dell'elemento nei fluidi di dialisi e, di riflesso, ad elevate concentrazioni nel tessuto cerebrale, osseo e muscolare. Ciò è in accordo con l'osservazione sperimentale che la somministrazione di sali di alluminio per via intraperitoneale è in grado di determinare nel ratto uno spiccato aumento del tessuto osteoide. Sulla base di recenti acquisizioni scientifiche, l'alluminio sembra interferire con i normali processi di mineralizzazione del tessuto osseo, specialmente nei casi in cui il valore del paratormone non risulta molto elevato. Si individua chiaramente una particolare tendenza dell'organismo

affetto da alterate funzioni renali a fissare l'alluminio praticamente in tutti i tessuti, con un tropismo preferenziale verso le ossa ed il fegato, anche indipendentemente dal trattamento dialitico. La dialisi praticata con fluidi contaminati esalta ovviamente questa tendenza, ma non risulta essere l'unica responsabile. Al contrario, è stato dimostrato che la dialisi praticata con fluido povero o esente da alluminio può favorire la rimozione dell'elemento dall'organismo, risultando l'accumulo parzialmente reversibile. Dalle considerazioni fin qui esposte si può quindi dedurre che, mentre in soggetti normali l'alluminio può essere modestamente accumulato, ma sostanzialmente si ha un bilancio in equilibrio, in soggetti con funzioni renali alterate si manifesta una chiara tendenza all'accumulo, in rapporto alla disponibilità dell'elemento nel plasma.

Il trattamento dialitico non costituisce tuttavia l'unica via di introduzione di alluminio nell'organismo. L'alluminio è un elemento straordinariamente diffuso in natura ed è presente, sotto forma di ossido idrato, nel pulviscolo atmosferico; nei suoi numerosi derivati trova impieghi molteplici come pigmento per vernici, mordente in tintoria e nell'appretto dei tessuti, come astringente, nei deodoranti, negli antisettici, come chiarificante per oli, nella petrolchimica, nei decoloranti, quale ignifugo ed impermeabilizzante, come flocculante, nei medicinali, per la preparazione di lacche ed inchiostri, nell'industria cartaria, nell'industria metallurgica ed elettrica, nelle pomate dermatologiche, come chiarificante delle acque. Quest'ultimo impiego determina la presenza di alluminio nell'acqua potabile di rete. Una così larga diffusione moltiplica la possibilità di esposizione e quindi di assorbimento da parte dell'organismo. La terapia orale con medicinali a base di idrossido di alluminio, praticata espressamente per chelare il fosforo in pazienti con disfunzioni renali, determina una diretta e massiva via di introduzione e di accumulo in soggetti che peraltro ne dimostrano una specifica capacità. Nell'insieme, dunque, il problema tossicologico si presenta in modo complesso e la soluzione va cercata agendo in diverse direzioni. Anzitutto si può rilevare che oggi si dispone di indicazioni sufficientemente valide per individuare i cosiddetti valori normali del contenuto di alluminio in particolari tessuti e fluidi biologici. Tra questi, di particolare immediatezza risulta essere il siero, per il quale recenti stime analitiche hanno consentito di individuare come normali valori inferiori a 10 µg di alluminio per litro di plasma o siero.

L'Istituto Superiore di Sanità, in particolare il Laboratorio di Tossicologia Applicata, ha iniziato ad interessarsi di questa problematica circa otto anni fa e rappresenta attualmente il "punto di riferimento nazionale" per le strutture sanitarie periferiche. Ai lavori svolti nell'ambito della Comunità Economica Europea, ai quali l'ISS ha contribuito, è seguita la emanazione di una Risoluzione del Consiglio concernente "La protezione dei pazienti in dialisi mediante la riduzione dell'esposizione all'alluminio" (86/C184/04 CEE).

Attività di ricerca e controllo nel settore delle radiazioni non ionizzanti. - Il termine di radiazioni non ionizzanti (spesso abbreviato nella sigla NIR, acronimo delle parole inglesi Non Ionizing Radiations) è quello generalmente usato per caratterizzare tutte quelle forme di radiazione elettromagnetica il cui meccanismo primario di interazione con la materia non risulti essere quello della ionizzazione. Secondo questa definizione generale le radiazioni non ionizzanti comprendono quella parte dello spettro elettromagnetico caratterizzata da fotoni aventi energie inferiori a circa 12-15 eV. E' utile, comunque, osservare che da un punto di vista strettamente legato alla protezione sanitaria e all'impatto ambientale questo estremo superiore potrebbe essere in realtà abbassato a circa 6 eV, poiché fra 6 e 12 eV l'aria assorbe in misura tale che il problema della protezione da radiazioni di questa energia fotonica in pratica non si pone.

Le radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti comprendono quindi il vicino ultravioletto, il visibile e l'infrarosso (costituenti nel complesso la radiazione cosiddetta ottica) e le radiofrequenze e microonde, fino ad arrivare ai campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse (ELF, acronimo di Extremely Low Frequencies). Da un punto di vista biomedico e pragmatico vengono inoltre inclusi nelle radiazioni non ionizzanti i campi elettrici e magnetici statici, nonché la radiazione ultrasonica, sebbene quest'ultima sia di natura meccanica e non elettromagnetica come le altre fin qui citate.

In letteratura è riportata una grande mole di risultati sperimentali che dimostrano come le radiazioni non ionizzanti possano provocare effetti biologici e sanitari la cui portata dipende da numerosi fattori, primo fra tutti ovviamente il livello di esposizione. Se ne deve dedurre che gli apparati e dispositivi che in qualche modo utilizzano o emettono questo tipo di radiazioni, pur fornendo indubbi benefici, possono diventare potenziali sorgenti di rischio.

L'Istituto Superiore di Sanità, in particolare il Laboratorio di Fisica, ha iniziato ad interessarsi a questa problematica circa 15 anni fa, quando, in stretto coordinamento con l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'International Radiation Protection Association (IRPA), risultò evidente l'importanza che avrebbe assunto, negli anni successivi, il problema dell'impatto sanitario ed ambientale di questo tipo di radiazione. Non a caso negli ultimi anni si è sviluppata un'intensa collaborazione in questo settore tra il Laboratorio di Fisica e quelli di Igiene Ambientale e di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia.

Negli ultimi anni le relative attività di ricerca e controllo sono state svolte nell'ambito del Sottoprogetto "Radiazioni non ionizzanti" del Progetto "Ambiente", di cui si sta attualmente riformulando la struttura in previsione del futuro piano quinquennale. L'attività è stata finora suddivisa in tre linee di ricerca, corrispondenti approssimativamente ai tre comparti dei campi elettromagnetici non ottici, della radiazione ottica e dell'energia acustica ed ultrasonica.

I problemi sanitari che questo sottoprogetto ha affrontato negli ultimi anni sono stati numerosi e diversificati e, fra questi, meritano particolare attenzione per attualità ed importanza: 1) l'analisi degli effetti sanitari dell'esposizione a campi a 50 Hz prodotti da linee ad alta tensione; 2) la misura dei livelli di esposizione a radiofrequenza in aree limitrofe grossi impianti di teleradiodiffusione; 3) la definizione dei livelli di esposizione a radiazioni non ionizzanti emesse da videoterminali; 4) lo sviluppo di apparati di misura di campi elettrici alla frequenza di rete; 5) lo studio dei modelli matematici della deposizione di potenza a radiofrequenza e dei possibili effetti del campo magnetico in procedure diagnostiche basate sulla risonanza magnetica nucleare; 6) la misura dei livelli di esposizione dei lavoratori in attività comportanti l'uso di radiazione ultravioletta; 7) lo studio di possibili effetti sanitari connessi all'uso massiccio in diagnostica di radiazione ultrasonica e conseguente dosimetria di questa forma di energia e, infine, 8) la formulazione quantitativa del grado di inquinamento acustico in diversi ambienti di vita e di lavoro.

Per quanto riguarda gli aspetti normativi e protezionistici, la notevole diversità delle opinioni emerse in seno alla comunità scientifica internazionale circa i livelli di esposizione che possono essere ritenuti sicuri ha fatto sì che diversi, e qualche volta contraddittori, siano risultati i criteri posti alla base delle scelte protezionistiche. In Italia attualmente non esiste una normativa che regoli e limiti le esposizioni a campi elettromagnetici non ionizzanti; qualche anno fa il Ministro della Sanità istituì un'apposita Commissione interministeriale che ha da tempo presentato i risultati del proprio lavoro, almeno per quanto riguarda il settore delle radiofrequenze e delle microonde, ma ancora non è stato raggiunto il concerto interministeriale necessario a trasformare un elaborato tecnico in un disegno di legge. Nell'ultimo anno un'altra Commissione istituita dal Ministro della Sanità ha inoltre studiato i contenuti di una futura circolare ministeriale volta a limitare l'uso ed i livelli di esposizione intenzionale, a soli fini cosmetici, a zone dello spettro ultravioletto (UV-A). E' chiaro che la definizione dei livelli di esposizione da non superare e quindi, in definitiva, del livello di "rischio accettabile" è un problema assai complesso, le cui difficoltà non nascono solamente da incertezze e da lacune nelle conoscenze. Il problema di fondo è sempre quello di scegliere una filosofia del rischio accettabile dall'uomo che sia socialmente corretta e scientificamente applicabile. Questa scelta sottintende un processo logico ed operativo che comporta analisi e valutazioni di fatti che, in generale, sono estranei per competenza e responsabilità ai laboratori scientifici ed agli organi tecnici preposti alla salute pubblica. E' compito di questi ultimi arrivare a comprendere gli effetti sanitari di determinati fattori di rischio, a saperli descrivere ed anche eventualmente a formulare proposte numeriche, ma spetta ad altri la decisione finale, di evidente natura politica, che deve necessariamente tenere conto di tutti i termini del problema (economici, sanitari, sociali).

Attività culturale e didattica

L'Istituto ha sempre stimolato con particolare interesse e cura l'attività culturale e didattica considerando tale settore di primaria importanza sia come momento di verifica e di perfezionamento culturale che come occasione di utile contatto con l'ambiente scientifico.

Nel corso dell'anno sono stati organizzati ed ospitati 39 convegni e dibattiti scientifici, 27 corsi per particolari categorie di personale destinate alla tutela della salute pubblica nei suoi diversi settori e 59 seminari di specialisti italiani e stranieri. La formazione e l'aggiornamento del personale interno è stato effettuato anche tramite la partecipazione a corsi presso altre istituzioni.

Sulla base dell'art. 9 della legge 833/1978 l'Istituto, in collaborazione con le regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico, ha organizzato corsi per operatori sanitari. Fra i corsi offerti, assume un particolare rilievo quello organizzato in collaborazione con il Ministero per gli Affari Esteri e l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il *Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari di base nei paesi in via di sviluppo*, che ha concluso il primo anno di attività diplomando sedici dei diciotto partecipanti.

Gli specializzati hanno trovato tutta adeguata sistemazione professionale: il rappresentante zairese è stato nominato responsabile regionale per il Nord Kivu (Zaire) dei programmi sanitari di base, con il compito specifico di provvedere all'integrazione delle attività di controllo dell'AIDS nel contesto medico di base; i due rappresentanti tanzani sono stati reimpiegati dal proprio governo a livello dirigenziale di distretto, uno dei due fungendo anche da consulente per il Centro regionale per le emergenze dell'OMS in Addis Abeba; il rappresentante etiopico è l'attuale responsabile per le attività di cooperazione sanitaria internazionale in Eritrea; i rappresentanti somali sono stati utilizzati dal locale governo rispettivamente come Direttore didattico dei programmi di formazione in medicina comunitaria presso l'Università

Nazionale Somala, e come Direttore regionale dei programmi di assistenza sanitaria di base; due rappresentanti italiani sono impiegati dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del team preposto alle attività di valutazione globale del Joint Nutrition Support Programme (JNSP), affidate all'Istituto dall'UNICEF; dei rimanenti diplomati italiani, uno è Direttore della Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET), uno è responsabile del programma integrato Hiraan-Galgaduud (Somalia) in qualità di esperto della cooperazione sanitaria italiana, uno è direttore tecnico delle attività di medicina comunitaria del Programma Dodoma (Tanzania) in qualità di esperto della cooperazione sanitaria italiana, due sono responsabili scientifici per i programmi di cooperazione sanitaria gestiti, per conto del Ministero degli Esteri, da importanti organizzazioni non governative italiane, uno è rappresentante italiano presso le Comunità Europee per quanto attiene ai programmi di cooperazione sanitaria comunitari affidati ad organizzazioni non governative, l'ultimo collabora alla gestione delle componenti veterinarie dei programmi sanitari italiani presso lo stesso Istituto Superiore di Sanità.

Tutti sono in contatto permanente con il nucleo di gestione del Corso, che invia aggiornamenti tecnici e scientifici periodici per le singole aree di competenza professionale specialistica.

Il Corso ha avuto importanti riconoscimenti da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ne ha positivamente valutato il curriculum, la metodologia, la struttura organizzativa e la novità d'approccio multidisciplinare, attivandovi il proprio Centro collaborativo per la formazione e la ricerca sui sistemi sanitari nei paesi in via di sviluppo.

I maggiori centri internazionali attivi in ambito di sanità pubblica nei paesi in via di sviluppo hanno offerto la propria competenza ed esperienza, sia in termini di partecipazione attiva alle unità didattiche, sia con il continuo scambio di materiale formativo.

L'analisi critica dei risultati ottenuti ha permesso, esaurito il periodo annuale pilota e attraverso l'esame approfondito dei processi valutativi interni e l'identificazione delle aree e delle metodologie didattiche di maggior interesse ed impatto, di riorientare metodi e contenuti in modo sempre più pertinente e critico, estendendo la partecipazione al Corso a ventuno studenti, provenienti da vari contesti nazionali ed africani.

Anche la Comunità Europea ha garantito la propria partecipazione tecnica e finanziaria, contribuendo all'organizzazione logistica della componente di ricerca pratica sul campo e di documentazione specialistica (biblioteca, materiale audiovisivo, ecc.), al momento tra le più fornite in campo nazionale.

L'African Medical Research Foundation di Nairobi (AMREF) ha collaborato in maniera esemplare, ponendo a disposizione il proprio patrimonio di esperienza formativa ed operativa, nel pieno rispetto della strategia didattica del Corso, impegnato a valorizzare gli aspetti gestionali pratici delle attività sanitarie di cooperazione, rispetto alla trasmissione di valori meramente teorici.

L'impostazione eminentemente pratica, con attività di ricerca, didattica e metodologica attraverso il continuo rapporto con il campo, nel contesto dei programmi di cooperazione italiani, sia bilaterali che multilaterali, costituisce novità di importantissimo valore, coerentemente con la strutturazione "problem solving" delle iniziative realizzate nell'ambito del Centro.

Ciò ha permesso infatti, oltre all'analisi di situazioni e problematiche reali, l'identificazione di soluzioni mirate, non svincolate dal contesto operativo cui si riferiscono.

Gli strumenti nuovi dell'informatica e dell'antropologia medica hanno consentito, in una sintesi esemplare di tecnologia ed analisi transculturale, di non disperdere i valori locali, diluendoli in sistemi inappropriati di superamento imposto di pratiche sanitarie tradizionalmente presenti in (ed anzi elemento di) contenuti sociali radicati.

Il Corso si è articolato come segue:

1° PERIODO: di 4 mesi, durante i quali si è sviluppato il programma didattico soprattutto attraverso lo studio, la discussione e la valutazione condotta su studi di caso, individuale ed in gruppo, con l'accompagnamento di brevi introduzioni agli argomenti a cura dei docenti.

I gruppi, guidati ciascuno da un coordinatore, sono stati costituiti da tre corsisti (1 proveniente da un paese in via di sviluppo + 2 italiani).

Il quarto mese è stato finalizzato alla preparazione, di gruppo ed individuale, di un progetto di ricerca che è stato svolto nel periodo successivo.

2° PERIODO: di 4 mesi di cui 3 mesi in un paese in via di sviluppo, dedicato alla realizzazione del progetto di ricerca di cui sopra, in un programma di cooperazione, scelto con criteri di accessibilità, fattibilità, omogeneità ed economicità.

Ciascun programma ha accolto un gruppo di 3 corsisti. Nel quarto mese sono stati elaborati, individualmente ed in gruppo, i dati raccolti.

3° PERIODO: di 4 mesi. Nei primi 3 mesi sono state presentate le ricerche svolte dai gruppi i cui risultati sono stati prima discussi in gruppi omogenei secondo le aree di interesse e in seguito riesaminati in assemblea.

Sono stati inoltre approfonditi i temi dei primi 4 mesi sulla base dell'esperienza di campo. Gli obiettivi sono stati definiti in base all'acquisizione di abilità pratiche e di attitudini corrette. L'ultimo mese è stato dedicato alla preparazione della relazione della ricerca ed alla valutazione finale.

L'attuazione delle attività didattiche descritte è da interpretare come il più valido tentativo di creare un polo culturale nazionale ed ha permesso la valorizzazione delle vaste competenze professionali e scientifiche presenti in Italia, sino a quel momento ampiamente disperse.

Un non trascurabile, anche se secondario, risultato conseguito è rappresentato dall'offerta al mondo scientifico nazionale di un riferimento di alto livello qualitativo, costituito sull'analisi oggettiva delle necessità emerse dall'intenso dibattito sui contenuti e i metodi della collaborazione con i paesi in via di sviluppo. Un evidente beneficio è, inoltre, identificabile nella diminuzione di afflusso di personale sanitario italiano verso i maggiori centri stranieri.

In termini di costo-utilità, la presenza di personale nazionale formato secondo i criteri manageriali raccomandati dall'OMS e recepiti anche dalle altre Agenzie delle Nazioni Unite, ha permesso di assicurare all'Italia una più adeguata presenza di tecnici ed operatori sanitari nazionali rispetto al notevole impegno finanziario esperito dalla cooperazione italiana a favore delle stesse Agenzie.

PAGINA BIANCA

ATTIVITA' ISTITUZIONALI

PAGINA BIANCA

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 1. - *Personale in servizio (anni 1986-1988)*

	1986	1987	1988
Dirigenti di ricerca	103	102	99
Ricercatori	222	237	246
Dirigenti amministrativi	15	14	13
Direttivi amministrativi	27	31	27
Assistenti tecnici	224	212	210
Segretari tecnici	69	75	76
Segretari amministrativi	51	62	61
Aiutanti tecnici	270	325	305
Aiutanti	123	130	122
Addetti tecnici	228	218	214
Operai	24	26	26
TOTALE	1.364	1.432	1.399

Nel 1988 l'Istituto ha ospitato 507 laureati e tecnici di laboratorio, italiani e stranieri, 22 dei quali con borse di studio, 289 con incarichi di ricerca e collaborazione tecnica e 196 con prestazioni varie di servizio.

Tabella 2a. - *Consuntivo di spese (totale in milioni di lire)*

Gestione di competenza	1986	1987	1988
Acquisto di beni e servizi	16.657	17.523	26.696
Spese per il personale	38.306	51.511	55.621
Spese in conto capitale	6.000	2.746	4.546
Progetto interleuchina		3.200	4.000
Progetto di ricerca AIDS		6.000	16.000
Centro Operativo AIDS		700	840
Finanziamenti da altri enti			
CNR	1.802	1.533	747
Ministero Affari Esteri	5.020	2.173	7.830
Altri enti pubblici e locali	1.283	18.246	9.887
Finanziamenti dall'estero	630	956	2.000

Tabella 2b. - *Consuntivo delle entrate (totale in milioni di lire)*

	1986	1987	1988
Entrate da prestazioni di servizi	688	713	777

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 3. - Attività di controllo

TIPI DI CONTROLLO	NUMERO		
	Controlli	Ispezioni	Pareri
MALATTIE INFETTIVE			
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.603	-	12
Identificazione e tipizzazione di ceppi di germi patogeni	1.056	-	28
PATOLOGIA NON INFETTIVA			
Analisi diagnostiche per malattie lisosomiali	80	-	-
Analisi di ipotiroidismo congenito	-	-	-
Diagnosi e tipizzazione di malattie ematologiche ereditarie	-	-	-
AMBIENTE			
Analisi chimiche dell'aria	3.000	-	1
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	80	2	21
Analisi chimiche e microbiologiche di fanghi industriali e civili	8	-	26
Analisi e rilievi acustici ambientali	-	-	-
Attività industriali	1	7	1
Controlli biotossicologici	31	-	3
Controlli in ambienti confinati	99	14	29
Opere igienico-sanitarie	1	-	10
Pesticidi	190	3	34
Radiazioni ionizzanti	20	-	29
Radiazioni non ionizzanti	1	-	6
Sostanze e preparati pericolosi:			
- Valutazioni chimico-tossicologiche	9	-	285
- Mutagenesi-cancerogenesi	-	-	13
- Analisi chimiche della contaminazione da TCDD	30	-	-
FARMACI			
Diagnostici	178	-	18
Dispositivi medici diagnostici <i>in vitro</i>	-	4	22
Plasma ed emoderivati:			
- Immunoglobuline	74	-	38
- Albumina	7	-	5
- Altri emoderivati	-	3	28
Presidi chimici	370	-	276
Presidi medici	116	6	354
Sieri e vaccini per uso umano:			
- Sieri	24	-	3
- Vaccini batterici	94	-	20
- Vaccini virali	86	2	63
Sieri e vaccini per uso veterinario:			
- Sieri	-	-	-
- Vaccini batterici	-	-	2
- Vaccini virali	-	-	17
Soluzioni infusionali	66	1	10
Sostanze ad azione curarizzante	-	-	-
Specialità medicinali	236	8	194

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 3 (segue)

TIPI DI CONTROLLO	NUMERO		
	Controlli	Ispezioni	Pareri
ALIMENTI			
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	586	-	23
Alimenti lipidici	500	-	9
Chimica dei cereali	250	-	31
Contaminazione alimentare legata ai contenitori	-	-	30
Controlli istologici, biologici e biotossicologici	15	-	-
Dietetici	202	-	20
Igiene delle tecnologie alimentari	440	-	8
Microbiologia degli alimenti	395	-	12
Residui di sostanze anabolizzanti	28	-	33
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	138	-	4
Stipiti microbici di riferimento	-	-	-
VARIE			
Analisi elementari	2.500	-	-
Analisi di tessuti animali	-	-	-
Apparecchiature RMN	-	-	20
Collaudi richiesti dalla Autorità sanitaria centrale	-	10	-
Collaudi richiesti dalle Autorità sanitarie periferiche	-	-	-
Cosmetici	29	-	-
Epidemiologia veterinaria	-	2	-
Problemi sanitari	-	-	49

Tabella 4. - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (dalla sua costituzione al 31/12/1988)

Pratiche pervenute		500
Pratiche restituite al Ministero:		
- non di competenza	101	183
- per carenza di documentazione	20	
- nuova deliberazione	37	
Pratiche ritirate dalle Ditte	25	
Pratiche di competenza:		
- con parere favorevole	250	317
- con parere non favorevole	50	
- in corso di esame	17	

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 5. - *Pubblicazioni*

Articoli su riviste nazionali ed internazionali	477
Altre pubblicazioni	172
Comunicazioni a congressi (con abstracts)	375
Comunicazioni a congressi	202
Rapporti tecnici	82

Tabella 6. - *Convenzioni*

OMS	CEE	Consiglio Europa	CNR	Altre
3	10		28	65

Tabella 7. - *Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto*

Congressi	39
Corsi	27
Seminari o Conferenze	59
Commissioni, Gruppi di studio, ecc.	122

Tabella 8. - *Visite*

Visitatori	44
Delegazioni	8
Classi di studenti	10

Tabella 9. - *Ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409)*

ORGANO/I	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Apparato timpano ossiculare	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Cornea: prelievo	-	-	2	1	4	-	2	-	2	6	2
Cornea: prelievo e trapianto	16	9	9	22	12	5	8	7	12	21	16
Cornea: trapianto	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1	-
Cuore: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Tabella 9. - (segue)

ORGANO/I	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Cuore: prelievo e trapianto	-	-	-	-	-	-	-	9	-	1	5
Fegato: prelievo e trapianto	-	-	-	2	1	3	3	1	4	-	1
Fegato: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	3
Pancreas: prelievo e trapianto	-	-	-	-	1	3	3	1	-	-	-
Pancreas: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	3
Rene: prelievo	3	4	6	9	9	4	3	5	14	15	12
Rene: prelievo e trapianto	16	6	6	5	4	-	-	2	10	8	3
Rene: trapianto	1	-	-	1	-	-	-	1	4	2	2
Prelievo multiorgano*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5
TOTALE	36	19	23	41	32	16	19	28	53	58	50

* N.B. I singoli organi oggetto di richiesta di autorizzazione sono anche considerati nelle relative caselle.

Tabella 10. - Centri di collaborazione dell'OMS

Centro collaboratore per:	Direttore
Ricerca e formazione nel campo della salute mentale	Vincenzo Longo
Sorveglianza dell'influenza	Isabella Donatelli
Sorveglianza sull'AIDS	Giovanni Battista Rossi
Diagnostica ed epidemiologia delle infezioni da streptococco	Graziella Orefici
Sorveglianza dello stato di salute e delle malattie	Donato Greco
Ricerca e formazione nel campo della sanità pubblica veterinaria	Adriano Mantovani

PAGINA BIANCA

**RELAZIONE SINTETICA DELL'ATTIVITA' DI RICERCA
NELL'AMBITO DEI PROGETTI D'ISTITUTO**

PAGINA BIANCA

Progetto MALATTIE INFETTIVE**Sottoprogetto 1 ("Epidemiologia")**

In collaborazione con le regioni è stato applicato il Sistema Informativo Rapido delle Malattie Infettive (SIRMI) con lettura analitica delle caratteristiche di spazio, tempo e popolazioni a rischio per alcune di queste malattie, al fine di pianificare i relativi interventi preventivi.

Attenzione particolare è stata dedicata alla verifica delle notifiche delle malattie da tubercolosi di cui tuttora esiste un controllo non razionale, mentre è stata completata l'analisi epidemiologica dei casi di meningite che in questi ultimi anni hanno avuto una particolare prevalenza da meningococchi del sierogruppo C di sierotipo 2A ad elevata sulfamidoresistenza.

Dopo la costituzione del Centro Operativo sull'AIDS è stato completato lo studio dei fattori di rischio associati all'infezione da HIV con due studi di coorte su tossicodipendenti e sul "trend" temporale dell'infezione da HIV nelle varie fasce di popolazione, per costituire le basi di un modello matematico interpretativo della dinamica delle infezioni in Italia.

A conclusione del progetto PRINOS sulle infezioni ospedaliere è stato completato uno studio di incidenza sui reparti di chirurgia e un'indagine sulle procedure assistenziali, sull'uso dei disinfettanti, sull'assistenza ai pazienti con catetere vescicale e sulla gestione delle sale operatorie, al fine di stabilire le linee operative specifiche di prevenzione di tali infezioni.

In connessione con i programmi di valutazione relativi alle strategie di vaccinazione raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stata predisposta una campagna di vaccinazione antimorbillo con un programma computerizzato per la gestione automatica dell'anagrafe vaccinale a disposizione delle singole USL.

E' stato ampliato il sistema di sorveglianza dell'epatite virale acuta con una valutazione sui rischi attribuibili per l'epatite nonA nonB connessi con le trasfusioni ed anche sulla possibilità di una sospetta trasmissione oro-fecale di tale infezione.

E' stata infine svolta un'azione capillare di sensibilizzazione degli operatori sanitari e della popolazione, mirata alla qualità della raccolta dei dati e ad una corretta informazione sui rischi delle infezioni da agenti patogeni, in armonia con le indicazioni dell'OMS e del Consiglio Superiore di Sanità.

Sottoprogetto 2 ("Gastroenteriti")

Le ricerche sulla colonizzazione intestinale di *C. difficile* in neonati prematuri durante il primo mese di vita, volte a correlare presenza di ceppi citotossici, disturbi gastrointestinali e precedenti somministrazioni di antibiotici, hanno individuato stipi tossigenici solo in neonati affetti da sintomatologia enterica, trattati con antibiotici per via orale, mentre i ceppi isolati da prematuri sani non sono risultati produttori di citossina.

Sono proseguiti gli studi sulla purificazione delle tossine prodotte da *C. difficile* mediante tecniche di FPLC, e sulla caratterizzazione di un nuovo fattore enterotossico, di natura proteica e del peso molecolare di circa 50.000, recentemente isolato in Istituto. Tecniche immunocitochimiche ed ultrastrutturali hanno permesso di rivelare significative modificazioni cellulari indotte da queste tossine: la tossina B sembra alterare l'integrità del citoscheletro interagendo con microfilamenti, mentre la "polarizzazione nucleare" indotta dalla tossina A sembra dipendere dall'integrità dell'apparato microtubulare.

In uno studio mediante "immunoblotting", sulla risposta immune in pazienti con colite da *Clostridium difficile*, è stato evidenziato, tra le proteine estrapolate dal batterio, un antigene particolarmente immunogenico, di peso molecolare 35.000, corrispondente alla proteina maggiore dell'elettroferotipo 2, caratteristico dei ceppi responsabili di malattia.

Nel quadro delle ricerche sui meccanismi di patogenicità del *Clostridium spiroforme*, già noto quale responsabile di gravi forme diarroiche nel coniglio e recentemente isolato in Istituto anche nell'uomo, è stata caratterizzata una adesina (emoagglutinina) prodotta da un ceppo tossigeno isolato da un paziente. Tale emoagglutinina è risultata, nella forma nativa, una sostanza ad alto peso molecolare (2.000.000), composta per il 45% da proteine e per il 25% da carboidrati e presumibilmente corrispondente ad una struttura simil-capsulare, rosso rutenio-positiva, osservabile al microscopio elettronico.

Nell'ambito delle ricerche sui ceppi di *E. coli* produttori di emolisina (Hly) e fattore citotossico necrotizzante (CNF), sono state studiate le basi genetiche dell'associazione esistente tra queste due tossine: i risultati finora ottenuti suggeriscono che l'associazione esistente tra produzione di CNF e di Hly in

ceppi uropatogeni di *E. coli* sia dovuta alla stretta vicinanza sul cromosoma batterico dei relativi geni codificanti, e che tali geni abbiano meccanismi indipendenti di regolazione ed espressione. E' stato inoltre osservato come i ceppi emolitici di *E. coli* isolati da infezioni delle vie urinarie appartengano a sierogruppi o sierotipi diversi in base alla capacità di produrre o meno CNF. Ha avuto inoltre inizio uno studio sulle infezioni da ceppi di *E. coli* produttori di verouossina in casi di sindrome emolitico-uremica studiati nell'ambito di un programma nazionale di sorveglianza epidemiologica su questa sindrome. In una indagine su stipiti di *Yersinia enterocolitica* e di *Yersinia enterocolitica-like* provenienti da animali domestici, selvatici e in cattività, sono stati individuati sierotipi che vengono isolati anche da infezioni umane, avvalorando l'ipotesi che tali animali abbiano un ruolo di serbatoio nell'epidemiologia della yersiniosi. Centotrentasei stipiti di *Y. enterocolitica*, 98 isolati da uomo e 38 da animali, sono stati inoltre studiati al fine di stabilire una correlazione tra presenza del plasmide di virulenza e assenza di pirazinamidasi. Questo enzima, presente negli stipiti ambientali, è assente negli stipiti 2/09 e 4/03 patogeni per l'uomo, indipendentemente dalla presenza del plasmide di virulenza, a differenza di altre caratteristiche fenotipiche quali la calciodipendenza e l'autoagglutinazione strettamente correlate alla presenza di tale plasmide.

Proseguendo gli studi sulle infezioni da *Campylobacter* nell'area di Siena, ove il microrganismo è stato isolato nell'11% dei casi esaminati, si è voluto valutarne il grado di diffusione ambientale intraprendendo una ricerca sugli escrementi di cane e di piccione depositati per le strade della città: lo studio ha dimostrato una elevata frequenza di isolamento (30% circa dei campioni saggiati), con il 70% dei ceppi isolati dagli escrementi di cane appartenenti alla specie *Campylobacter upsaliensis*. La messa a punto di un test ELISA per la diagnosi di infezione da *Campylobacter* ha permesso inoltre di dimostrare come il 15% circa dei casi di enteriti in cui non è stata dimostrata la presenza di alcun microrganismo patogeno sia da attribuire a *Campylobacter*, mentre il potere battericida del siero si è rivelato una metodica di notevole importanza nella diagnosi delle enteriti in cui siano coinvolti differenti sierogruppi o *Campylobacter* appartenenti a specie nuove (es. *C. jejuni* ss *doylei*). Dal confronto tra le manifestazioni cliniche delle enteriti da *C. jejuni* e da *C. coli* è emersa una maggiore gravità di queste ultime, suggerendo la possibilità che ceppi di *C. coli* siano più virulenti di quelli di *C. jejuni*.

In tema di infezione gastrica da *C. pylori* è proseguito lo studio di prevalenza del *C. pylori* in pazienti cirrotici con ipertensione portale; il 72% (31/43) dei pazienti sottoposti ad endoscopia per una valutazione di varici esofagee è risultato colonizzato dal microrganismo. E' stata inoltre osservata una stretta associazione tra *C. pylori* e gastrite; l'82% e il 33,3% dei pazienti rispettivamente con e senza gastrite istologica sono risultati infatti colonizzati. I sieri dei pazienti, analizzati mediante ELISA, hanno mostrato la presenza di anticorpi specifici al microrganismo anche se i livelli più alti di anticorpi sono stati trovati nei pazienti con *C. pylori* e gastrite dimostrata istologicamente. Il gruppo di ricerca ha tra l'altro partecipato alla realizzazione di uno studio multicentrico internazionale, coordinato dal Dott. F. Megraud (Bordeaux, France), per la valutazione del sistema di identificazione API 20 Campistrip, che si propone l'identificazione di tutte le specie di *Campylobacter* finora note.

Nell'ambito della linea di ricerca sulle enteriti da parassiti è stata valutata l'espressività clinica della *Giardia lamblia* su un campione di 40 soggetti pediatrici affetti da giardiasi, evidenziando, oltre alle usuali caratteristiche sintomatologiche, la presenza di manifestazioni, quali l'enterorragia, normalmente non considerate come "markers" sintomatologici di tale infezione. In un gruppo di 61 soggetti affetti da giardiasi sintomatica è stata inoltre valutata, attraverso uno studio longitudinale, la diminuzione di attività lattasica e l'eventuale recupero nel tempo di tale attività enzimatica; lo studio ha consentito di suggerire l'utilità di una eventuale dieta sostitutiva con yogurt nei soggetti con persistenza di malassorbimento di lattosio.

Per quanto concerne le enteriti virali, è stato effettuato uno studio volto a valutare la sensibilità e la specificità dei "kit" diagnostici presenti in commercio per l'identificazione dei rotavirus, utilizzando l'immunomicroscopia elettronica in fase solida come tecnica di confronto. Lo studio, effettuato su 100 campioni di feci, è stato condotto in parallelo anche in tre diversi laboratori ospedalieri ed i suoi risultati sono in corso di elaborazione.

Sono state inoltre messe a punto le condizioni ottimali per l'isolamento in colture cellulari di astrovirus provenienti da campioni fecali umani e, a tal fine, è stata studiata la permissività all'infezione di una linea continua di rene di embrione umano. E' attualmente in corso la coltivazione virale su larga scala per la produzione di antisieri specifici da impiegare in saggi immunologici per la diagnosi rapida di tali infezioni.

In soggetti affetti da vari tipi di leucemia, è stata verificata l'attività enzimatica lattasica intestinale mediante "breath test" all'idrogeno: tale test ha consentito di riscontrare, in una notevole percentuale di casi, malassorbimento intestinale di lattosio insorto durante le fasi terapeutiche successive alla diagnosi, non accompagnato, nella maggior parte dei casi, da alcuna sintomatologia gastrointestinale. Il "breath test" si è quindi dimostrato utile a valutare la presenza e l'entità del malassorbimento di lattosio in questi pazienti che possono quindi essere trattati con idonea dietoterapia. Per quanto attiene al monitoraggio

infettivologico dei soggetti oncologici, i risultati disponibili si riferiscono ad una valutazione della prevalenza delle parassitosi intestinali in un gruppo di 52 soggetti. Nel 9,6% di essi è stata riscontrata un'infezione asintomatica da *Giardia lamblia*; tale percentuale, superiore a quella rilevata in un gruppo di controllo di soggetti asintomatici, conferma l'ipotesi di una maggiore predisposizione alla giardiasi da parte di soggetti immunodepressi da terapie antineoplastiche. Allo scopo di chiarire infine il ruolo delle alterazioni della mucosa intestinale nella notoriamente ampia variabilità riscontrabile nei livelli sierici dei farmaci neoplastici somministrati per os, è stata studiata in particolare la farmacocinetica della 6-mercaptopurina, farmaco di base nella terapia delle leucemie. L'osservata estrema variabilità interindividuale, nei livelli ematici del farmaco, si ipotizza che possa essere in parte dovuta alla disponibilità enzimatica della xantina-ossidasi, l'enzima catalitico primario delle purine localizzato oltre che nel fegato, anche a livello della mucosa intestinale. Peraltro, la valutazione comparativa dei dati clinici e farmacocinetici ha mostrato che la variazione di disponibilità del farmaco era correlata con alcuni parametri clinici quali i valori percentili del rapporto peso/altezza, l'età, il numero di recidive di malattia e la presenza di malassorbimento di lattosio.

E' stato inoltre effettuato uno studio delle modificazioni della flora orale e intestinale in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogeneo che ricevevano profilassi antibiotica con due differenti chinolonici (norfloxacina o pefloxacina) ed è stato altresì valutato l'effetto dell'imipenem, somministrato come terapia antibiotica empirica in questi pazienti. I risultati ottenuti hanno confermato l'efficacia di entrambi i chinolonici nell'eradicare i bacilli gramnegativi aerobi dall'intestino dei pazienti trattati; tuttavia nella maggior parte dei casi si è osservato un concomitante aumento di stafilococchi multiresistenti il cui significato deve essere valutato su base clinica. Il trattamento con imipenem ha determinato profondi cambiamenti sia nella flora intestinale sia nella flora orale, con una notevole diminuzione dei batteri anaerobi.

E' stato infine condotto uno studio di sorveglianza sulle infezioni da *Cryptosporidium* in pazienti con emopatie maligne; l'indagine, che ha avuto la durata di due anni, ha riguardato complessivamente 63 pazienti con diarrea e 231 senza sintomatologia intestinale. Oocisti di *Cryptosporidium* sono state osservate nelle feci di 9 pazienti con diarrea (17,5%) e di 3 soggetti asintomatici (1,3%). Le manifestazioni cliniche dell'infezione risultavano notevolmente diversificate, andando dalla diarrea grave e prolungata, tipica della criptosporidiosi nei pazienti con AIDS, all'enterite autolimitante di modesta entità, fino allo stato di portatore asintomatico del parassita. Durante lo studio è stata inoltre dimostrata la trasmissione ospedaliera di questa infezione.

Sottoprogetto 3 ("Infezioni respiratorie e neurologiche")

Una tematica importante sviluppata da tutte le linee di ricerca del Sottoprogetto è stata lo studio ecologico della circolazione e persistenza degli agenti implicati. Altro obiettivo verso il quale si sono indirizzati gli studi è stato lo sviluppo di tecniche molecolari per la caratterizzazione degli agenti interessati; a tal proposito è di notevole interesse il livello di caratterizzazione molecolare ottenuto per i virus influenzali e poliomielitici.

Va inoltre sottolineato, per tutte le linee di ricerca, che i risultati ottenuti presentano significativi risvolti sanitari, già previsti per alcune, data la nota associazione degli agenti studiati con casi di malattia nell'uomo, e nuovi per altre, come nel caso della ricerca sugli arbovirus, che ha portato alla identificazione di un nuovo patogeno umano.

Ciò premesso, meritano di essere enucleati, anche per possibili sviluppi futuri, alcuni dei risultati più interessanti ottenuti dalle singole linee di ricerca.

Nell'ambito delle ricerche sulle infezioni da *Legionella pneumophila*, va segnalato il risultato della sopravvivenza del microrganismo in larve e adulti di Culicidi infettati sperimentalmente. Tale dato fa ipotizzare un ruolo degli artropodi nella sopravvivenza di questo microrganismo in natura. E' inoltre importante la caratterizzazione di sottotipi antigenici del microrganismo isolato da pazienti o dall'ambiente, caratterizzazione che permetterebbe di identificare i ceppi patogeni come appartenenti ad un determinato sottotipo.

Le ricerche sulla caratterizzazione dei virus influenzali hanno portato alla identificazione antigenica degli stipiti circolanti nella stagione 1987-1988 che risultano essere per il 72% di tipo B, dato confermato dalla maggior frequenza di isolamento virale nella popolazione giovanile, anche se alcuni isolamenti sono stati ottenuti da soggetti anziani. Di particolare interesse è la caratterizzazione molecolare dei virus influenzali di tipo umano isolati dal suino e l'identificazione di mutazioni puntiformi, rispetto al tipo umano, a livello delle sequenze nucleotidiche dei segmenti genomici codificanti per l'emoagglutinina. Interessante è l'identificazione di mutazioni oltre che nelle sequenze notoriamente variabili anche in regioni conservate.

Nell'ambito delle ricerche sulla malattia paralitica poliomielitica o similpoliomielitica, non si è confermata la "defaillance" vaccinale per il poliovirus tipo 3 segnalata dall'OMS per altri paesi. Tale

studio è stato condotto analizzando sieri di bambini vaccinati dell'età di un anno. Sono anche rilevanti i dati sul sequenziamento nucleotidico effettuato sull'RNA di 3 ceppi di poliovirus tipo 2, Sabinlike, isolati da casi paralitici e, per confronto, di due ceppi selvaggi e del ceppo Sabin. In tutti e tre i ceppi studiati sono state rilevate una mutazione, una delezione ed una inserzione il cui significato è in corso di valutazione. E' stato inoltre ottenuto il clonaggio di un ceppo di poliovirus selvaggio per poter studiare a livello molecolare le percentuali di variabilità fra diversi virus enterici (Coxsackie, echovirus, polio). Promettenti sono le ricerche sull'attività antivirale verso il poliovirus di sostanze appartenenti alla famiglia dei flavani e la dimostrazione della loro azione sull'infettività dell'RNA nudo.

Sono proseguite le ricerche sul ruolo eziologico in sindromi neurologiche di virus trasmessi da artropodi identificando l'endemicità in alcune zone della Toscana di un virus trasmesso da zecche (Tick-borne encephalitis-TBE) e di un virus trasmesso da flebotomi (Toscana). Sono stati infatti diagnosticati sia un caso di TBE sia numerosi casi di meningite da virus Toscana. Si è inoltre identificato un focolaio naturale (isolamento da flebotomi e casi clinici) di questo ultimo virus anche nelle Marche. Interessanti risultano gli studi sperimentali su colonie di flebotomi per l'identificazione dei possibili meccanismi di mantenimento dei Phlebovirus in natura e per lo studio della possibilità che si verifichino doppie infezioni dello stesso insetto con più Phlebovirus.

Sottoprogetto 4 ("Malattie parassitarie")

Le attività di ricerca della linea malaria, proseguendo l'impostazione degli anni precedenti, hanno riguardato uno studio dettagliato dell'organizzazione strutturale del genoma del plasmodio, con ulteriori acquisizioni sui polimorfismi di dimensioni cromosomiche in *P. berghei*, sulle strutture telomeriche e sub-telomeriche e sull'analisi della rapida divergenza di sequenze altamente ripetitive all'interno dei geni; è stato condotto uno studio diretto a rilevare modificazioni a livello genomico e/o di espressione genica legate alla differenziazione in gametociti in ceppi di *P. berghei* alti e bassi produttori di gametociti. Le indagini citogenetiche e tassonomiche sulle specie vettrici sono state condotte su materiale proveniente dal Madagascar in relazione al programma di lotta antimalarica, su un ceppo di laboratorio di *Anopheles gambiae* ss. proveniente dalla Liberia e sul complesso *Anopheles maculipennis*.

Nella linea di ricerca sulla leishmaniosi è proseguito lo studio dell'epidemia di *L. cutanea* zoonotica in Tunisia con l'identificazione dell'agente etiologico in ceppi dermatotropi di *Leishmania infantum*. Nell'ambito della ricerca sul controllo della *L. canina* è stato iniziato uno studio sulla resistenza agli antimoniali mediante modelli *in vivo* ed *in vitro*.

E' stata dimostrata per la prima volta una grave visceralizzazione di un ceppo dermatropo di *L. infantum* in un soggetto HTLV III positivo. E' stata saggiata in un modello *in vivo* l'azione leishmaniostatica e leishmanicida su *L. infantum* di nuovi farmaci e loro analoghi.

L'analisi dei pattern di digestione con endonucleasi del kDNA di vari ceppi di *L. infantum* ha evidenziato un elevato polimorfismo e le analisi numeriche dei caratteri del kDNA hanno dimostrato una divergenza genetica tra ceppi a tropismo viscerale e quelli a tropismo cutaneo.

Sono state messe a punto sonde diagnostiche per ceppi dermatotropi di *L. infantum*. E' proseguito un progetto finanziato dall'OMS per la standardizzazione e produzione di Leishmanine specie-specifiche con isolamento di frazioni proteiche mediante anticorpi monoclonali e "immunoblotting".

La linea di ricerca Echinococcosi/Idatidosi è proseguita con la produzione di anticorpi monoclonali diretti verso antigeni idatidei ed è iniziato uno studio mediante "immunoblotting" sui sieri di pazienti affetti da idatidosi al fine di analizzare i diversi pattern anticorpali.

L'analisi di 25 sistemi enzimatici ha permesso l'identificazione di 7 specie di Trichinelle e di alcune varianti all'interno di ogni specie. I 140 isolati dall'uomo e dagli animali domestici e selvatici esaminati hanno reso possibile l'identificazione degli areali di distribuzione ed i principali serbatoi delle 7 specie.

Inoltre, con la costituzione nel Laboratorio di Parassitologia di una criobanca di isolati di questo parassita, la Commissione internazionale sulla trichinellosi ne ha riconosciuta la validità come Centro di riferimento internazionale per l'identificazione ed il mantenimento di questi parassiti. E' stato inoltre messo a punto un sistema ELISA amplificato per la ricerca delle IgE specifiche nel siero di pazienti affetti da trichinellosi. Sono infine proseguiti gli studi sull'epidemiologia della trichinellosi in Italia.

Nell'ambito delle ectoparassitosi è stata identificata la specie di Simuliide, *Wilhelmia paraequina puri*, responsabile delle molestie provocate in Friuli e sono state eseguite indagini sulla biologia ed ecologia di *Rhipicephalus sanguineus* (zecca del cane) nella periferia di Roma. E' iniziato inoltre uno studio sulla biologia di un'altra zecca urbana: *Argas reflexus* (zecca dei piccioni) il cui aumento è segnalato in molte città italiane.

Nell'ambito delle ricerche sull'epidemiologia e il controllo della malaria, sono proseguite le indagini per la messa a punto e la valutazione di efficacia di nuove metodiche di riduzione del contatto vettore-uomo. In particolare, nell'ambito del programma di cooperazione bilaterale (DGCS/MAE) con il Burkina Faso, sono continuate le ricerche di campo sulla riduzione della morbosità per malaria in due villaggi nei

pressi della capitale Ouagadougou che presentavano due diversi livelli di trasmissione. I risultati hanno permesso di definire l'efficacia ed i limiti dell'uso di tende impregnate con permetrina alla dose di 1 gr/mq evidenziando una riduzione del 20% dei casi febbrili con parassitemia alta e bassa nelle zone con Tasso di Inoculazione Entomologica (TIE)/notte di 0,4 e Indice Plasmodico (IP) del 40% nelle fasce di età 0-4 anni. Invece è stata ottenuta una riduzione trascurabile nella zona caratterizzata da un TIE di 2,5 ed un IP del 92%. E' stato iniziato uno studio sui vettori di malaria nella Repubblica Federale Islamica delle Comore e sulle possibilità di controllo.

Sono state infine iniziate prove di laboratorio per la valutazione dell'attività antimalarica di estratti di piante medicinali su colture di *Plasmodium falciparum*.

L'attività di ricerca relativa all'interazione vettore/agente patogeno ha riguardato: a) indagini su aspetti del ciclo gonotrofico e autogenia in due specie italiane di flebotomi; b) prove sull'efficacia di tende a maglia larga impregnate con permetrina e loro influenza sul "biting rate"; c) ricerche sulle popolazioni di *P. perfiliewi* in Italia e sull'origine e significato degli zuccheri assunti dai flebotomi; d) indagini sulla trasmissione di *Leishmania* in area urbana; e) completamento dello studio sulla trasmissione venerea di Phlebovirus nel vettore naturale; f) completamento dello studio sulla presenza di *Legionella pneumophila* in artropodi di ambienti acquatici.

Sottoprogetto 5 ("Opportunismo microbico")

Nell'ultimo anno del Sottoprogetto sono state completate le ricerche fondamentali previste nell'ambito delle singole linee di ricerca.

Attraverso la produzione e l'uso di un anticorpo monoclonale (Mab AFI) di classe IGM, è stata documentata la localizzazione degli epitopi mannoproteici dei componenti immunomodulatori della superficie di *C. albicans*. Mannoproteine reattive con Mab AFI sono state purificate per cromatografia e utilizzate quali induttori di linfoproliferazione, produzione di citochina e attivazione di immunoeffettori citotossici ad ampio spettro, sia nel modello murino sia nel sangue periferico umano.

E' stata inoltre individuata la componente mannoproteica (GMP F2) responsabile di questi effetti immunomodulatori. E' stata altresì rilevata l'incapacità di alcuni pazienti gliomatosi di esprimere una efficace risposta citotossica in seguito alla stimolazione da mannoproteina.

E' stata data ulteriore dimostrazione che la proteinasi acida di *C. albicans*, e forse di *C. parapsilosis*, gioca un ruolo di fattore di virulenza nelle candidosi vulvovaginali umane, approntando una metodica ELISA ed una di "immunoblotting" che evidenziano la produzione di proteinasi acida *in vivo*.

E' stato perfezionato un modello sperimentale di vaginite nella rattina ovariectomizzata e mantenuta in pseudoestro con estradiolo, assai utile ai fini della valutazione sia del ruolo dei fattori di virulenza fungini, sia per la valutazione dell'efficacia della chemioterapia.

Infine gli studi dell'ultimo anno hanno permesso di definire con maggiore precisione il ruolo dell'acido lipoteicoico (LTA) nell'adesività dello streptococco di gruppo B a cellule epiteliali, nonché la localizzazione ultrastrutturale dell'LTA. I glucani di streptococchi viridanti sono stati adoperati con successo quali attivatori di linfociti "natural killer" nel peritoneo di topo.

E' stata infine caratterizzata la resistenza agli antibiotici beta-lattamici mediata dalla produzione di beta-lattamasi in *Mycobacterium fortuitum* e *Citrobacter diversus*.

Sottoprogetto 6 ("Patogenesi delle infezioni batteriche e virali")

Nella linea di ricerca "Studi di internalizzazione in cellule di mammifero di tossine proteiche di origine batterica e virus animali" convivono negli ultimi 2 anni in maniera abbastanza felice ricerche effettivamente dedicate alla patogenesi delle infezioni batteriche (vedi tossina colerica e tossina difterica) e delle infezioni virali (vedi virus Sendai). Il lavoro prodotto da questa linea di ricerca ha ormai assunto un ritmo soddisfacente con una notevole originalità di approccio e quindi con una produzione scientifica di livello adeguato.

Lo studio su "Organizzazione del citoscheltro e proprietà chimico-fisiche della membrana plasmatica in cellule leucemiche" affronta problemi forse meno percorsi dalle correnti di ricerca attuali dove magari il controllo della bontà della propria ricerca può essere anche più difficile. Sono stati studiati i problemi della riduzione dei nitrossidi in eritrociti e cellule eritroleucemiche di Friend. In ambedue i sistemi la riduzione è fortemente stimolata dalle condizioni ipossiche. La cinetica di riduzione dipende dalla posizione del gruppo nitrossido e dalla temperatura.

La ricerca su "Infezioni virali persistenti in cellule in coltura" ha portato alla caratterizzazione molecolare del virus Toscana che è stato isolato nel Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità. Sono state caratterizzate le proteine virali, accertando che la sintesi della nucleoproteina (N) inizia subito dopo l'infezione, mentre le glicoproteine (G e M) diventano visibili a 6 ore. E' stato anche caratterizzato il genoma virale ottenendone numerosi cloni da una Library genomica.

Per quanto riguarda gli studi sui meccanismi d'azione indotti dagli interferons, sono state portate avanti parallelamente due linee di ricerca: una sulla successiva caratterizzazione degli interferons e l'altra sulla costruzione e poi trasfezione di costrutti particolari contenenti uno o più geni della 2'SA sintetasi. Si vuole poter determinare nel mutante, che è tutto resistente all'induzione di questo enzima, se la trasfezione con costrutti, in cui l'enzima venga espresso dal gene presente nel costrutto, possa indurre l'instaurarsi dello stato antivirale e di tutti quanti gli altri effetti dell'interferon.

Nell'ambito dello "Studio di popolazioni linfocitarie e/o macrofagiche responsabili della sorveglianza immune nei confronti della leucemia di Friend" è proseguito l'approfondimento dei meccanismi con cui le resistenze naturali funzionano in topini che siano stati inoculati con un tumore singenico. Questo studio è per esempio di notevole interesse per la sua estrapolazione a ricerche in campo umano sulle metodiche e sulla fattibilità di trapianti di midollo antologo.

Nelle linee di ricerca "Ruolo del macrofago e di linfomonochine interferon-simili nella resistenza naturale alle infezioni virali e alla crescita tumorale" e "Studio dei meccanismi dell'azione antitumorale di interferon murino in modelli di tumori trapiantabili e a diverso grado di invasività per il topo" è stato affrontato il problema sia della presenza di interferon murini a bassissima quantità nell'ambito di situazioni fisiologiche sia del ruolo che questa presenza può giocare a fronte di una serie di eventi patologici che si possono sperimentalmente determinare nel sistema murino. Da un lato sono stati approfonditi i meccanismi con cui questo agisce di fronte a proliferazione metastatica di ceppi di linee di Friend particolarmente selezionati a questo scopo, dall'altro si è concentrata l'attenzione su altre monochine come il Tumor Necrosis Factor (TNF).

Le ricerche sull'AIDS raggruppano una serie di linee di ricerca la cui rilevanza è stata finalmente sanzionata dall'attivazione dei primi due Progetti di Ricerca nazionali sull'AIDS. Nell'ambito di questa linea di ricerca sono state portate avanti ricerche, alcune a più lungo raggio quali quelle per l'isolamento di HIV e per la caratterizzazione di isolati di HIV. Peculiare è l'avvenuto isolamento di due cloni di cui uno produttore, che ci permettono quindi di pensare all'analisi di ceppi virali particolari mutanti sui quali l'interesse è sempre molto elevato. Esistono poi studi sempre molto importanti di sierologia, di vari gruppi a rischio e di diverse condizioni di patologie, che vengono portati avanti molto attivamente.

Sottoprogetto 7 ("Sanità animale e zoonosi")

La linea di ricerca sull'eco-epidemiologia delle "spotted fevers" ha inserito nei propri obiettivi anche la "Lyme disease" ed ha contribuito al chiarimento del ruolo delle zecche nella diffusione di tale malattia.

Nell'ambito delle ricerche sulla rabbia, sono stati studiati la patogenicità ed immunogenicità di ceppi vaccinali e selvaggi di virus della rabbia, i metodi di valutazione dei vaccini, la sensibilità di linee cellulari per il virus rabico, la caratterizzazione antigenica di tale virus mediante anticorpi monoclonali ed i meccanismi immunitari nell'infezione rabica.

Il Centro Nazionale per le Leptospire ha continuato l'opera di coordinamento delle indagini condotte in campo nazionale. Ha inoltre svolto ricerche su animali sentinella e sull'utilizzazione di acidi grassi delle Leptospire per la determinazione dei vari serovars. E' proseguita l'osservazione di pecore infettate sperimentalmente con virus Scrapie.

E' stata completata la messa a punto di un modello sperimentale, inserito nei protocolli dell'OMS, che prevede l'utilizzazione di colture di protoscolici di *Echinococcus granulosus* per la valutazione di farmaci.

Sono state studiate le relazioni tra il trattamento con anabolizzanti e la formazione di anticorpi antibrucellari. Sono state inoltre valutate comparativamente varie tecniche di indagine sierologica della brucellosi, soprattutto in funzione della composizione degli antigeni.

Il Centro di Collaborazione per la Ricerca e la Formazione in Sanità Pubblica Veterinaria ha continuato la sua attività nei settori dei programmi di lotta contro l'echinococcosi/idalidiosi, della formazione, dell'attuazione di programmi di assistenza ai paesi in via di sviluppo, degli interventi veterinari nelle emergenze e della lotta contro le zoonosi.

Sottoprogetto 8 ("Epatiti virali")

E' proseguito lo studio delle infezioni sperimentali da epadnavirus e della superinfezione delta nei modelli animali *Anas domesticus* e *Marmota monax*. Queste ricerche sono di particolare interesse per la comprensione dei meccanismi di interazione virus-ospite, con particolare riguardo alle infezioni croniche, e per la valutazione di sostanze antivirali. L'infezione persistente da virus DHBV indotta nel modello sperimentale *Anas domesticus* mediante inoculazione si è protratta in alcuni casi oltre i 40 mesi consentendo lo studio in 17 animali di alterazioni istopatologiche, del tipo epatite cronica attiva e persistente, nonché lo studio di variazioni della replicazione virale. E' stata inoltre studiata la superinfezione sperimentale da virus delta sia in *Anas domesticus* sia in *Marmota monax*.

E' proseguito il controllo di reattività antidelta di campioni di immunoglobuline commerciali: su 160 di queste 47 si sono dimostrate reattive per l'antidelta.

E' proseguito lo studio di alcuni aspetti della storia naturale dell'infezione da HBV, in particolare dei fattori coinvolti nell'evoluzione dell'epatite acuta in cronica. Il "follow-up" ha riguardato alcuni "markers" sierologici e biochimici: a) l'HBV DNA quale indice di replicazione virale; b) gli antigeni pre-S quali "markers" di attività virale; c) gli immunocomplessi HBsAg/IgM quali indice di evoluzione cronica.

Per quanto riguarda l'epatite A, sono state condotte indagini per utilizzare sonde a DNA per la ricerca del virus nell'ambiente. Queste prove, condotte in parallelo con le tecniche tradizionali, hanno mostrato una notevole sensibilità e la presenza del virus è stata evidenziata in campioni di feci di portatore e di liquami. Sono state inoltre messe a punto tecniche di concentrazione del virus in acque di balneazione ed acque destinate ad uso potabile, mediante l'ultrafiltrazione e l'utilizzazione di membrane elettropositive. Inoltre, è stato aggiornato lo studio epidemiologico sulla prevalenza degli anticorpi nella popolazione che ha dimostrato una notevole tendenza alla diminuzione soprattutto nelle prime classi di età. Infine, è stata portata a termine una ricerca sieroepidemiologica su epatite B e delta in un'area geografica ad alta endemia, che ha consentito l'individuazione di fattori di rischio di trasmissione dell'infezione particolarmente importanti in quell'area. Di particolare rilievo è stata l'attività di ricerca e sorveglianza epidemiologica resa possibile dall'introduzione da parte dell'ISS su tutto il territorio nazionale di un Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) che interessa un campione di circa 10 milioni di italiani. Questo sistema ha consentito di documentare la flessione delle incidenze tipo-specifiche delle epatiti nelle diverse regioni del nostro paese; inoltre, ha documentato in modo quantitativo e specifico il ruolo di alcuni importanti fattori di rischio nella trasmissione delle epatiti nel nostro paese. In tal modo il SEIEVA si è rivelato uno strumento prezioso di programmazione e valutazione sanitaria; inoltre, ha facilitato la progettazione e la conduzione di una ricerca di tipo caso-controllo nelle epatiti nonA, nonB, che si sta rivelando, tra le pochissime effettuate finora, certamente la più vasta e sistematica.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

GIULIANI, M., TUMBARELLO, M., ABENI, D., OLIVA, C., RICCI, F., LUZI, A., MARCECA, C., SPAGNOLO, S., VALDARCHI, C., LUZI, S., ORECO, D.

I primi mesi di attività del telefono verde AIDS. La domanda di informazione è più forte tra le categorie "non a rischio".

ISIS (1988) 12(Suppl.): 11-16.

GRANDOLFO, ME.

Vaccinazione contro il morbillo e la rosolia - modelli operativi.

In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-10 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 143-147.

GRANDOLFO, M.E., SANTORO, R.

Morbillo. Programmazione e valutazione della vaccinazione antimorbillosa in Italia.

In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-10 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 205-210.

GRANDOLFO, M.E., SANTORO, R.

Una strategia per l'eliminazione del morbillo in Italia.

Medico e Paziente (1988) 2: 88-90.

GRECO, D., LUZI, S., MIDULLA, M., CAMPEA, L., COSTANTINO, F.

Analisi del trend della parotite epidemica e del diabete giovanile alla ricerca di una associazione.

Riv. Infett. Pediatr. (1988) 2: 89-94.

- GRECO, D., SCHINAIA, N.
Acute intestinal infections in Europe. A review of reported cases.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(2): 195-199.
- MORO, M.L., Mc CORMICK, A.
Surveillance for communicable disease.
In: *Surveillance in health and disease*. W.J. Eyles, N.D. Noah (Eds). Oxford, University Press, 1988. pp. 166-182.
- MORO, M.L., GRECO, D.
Epidemiologia e controllo delle infezioni ospedaliere.
In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 148-158.
- MORO, M.L., GRECO, D., STAZI, M.A., MARASCA, G., DE GIACOMI, G., ZAMPIERI, A.
Studio di prevalenza delle infezioni ospedaliere in 130 ospedali pubblici. A cura di M.L. Moro. Roma, Tipografia Pioda, 1988. 187 p.
- MORO, M.L., MARCHIARO, G., RESCALDANI, R., SERRA, R., PIVA, A., LIMONTA, G., DE GIACOMI, G.
Studio pilota sulle infezioni urinarie nei pazienti sottoposti a cateterismo vescicale.
Nuovi Argomenti Med. (1988) 4(11): 480-485.
- MOZZILLO, N., GRECO, D., PESCHINI, A.
Chemoprophylaxis in the surgical ward: results of a national survey in Italy.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(3): 357-359.
- PELLEGRINI, G., MAFFEI, G., DE GIACOMI, G.V.
Controllo delle infezioni postnatali. Supplemento agli Atti dell'11. Corso di aggiornamento in neonatologia. Roma, 7-11 novembre 1988. Roma, Bagatto Libri, 1988. 38 p.
- RASTELLI, M.G., STROFFOLINI, T., PATRIARCHI, P.L., CORONA, R., DI BISCEGLIE, D., MELE, A.
Prevalenza di marcatori sierici di HBV tra il personale di assistenza di una casa di riposo per anziani.
Ig. Mod. (1988) 90(1): 70-74.
- ROTTER, M.L., OLESEN LARSEN, S., MARY COOKE, E., DANKERT, J., DASCHNER, F., GRECO, D., GRONROOS, P., JEPSEN, O.B., LYSTAD, A., NYSTROM, B.
A comparison of the effects of preoperative whole-body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery.
J. Hosp. Infect. (1988) 11: 310-320.
- SALMASO, S., AMENDOLA, O., MARTORELLI, S., GNESIVO, G.
Survey on tuberculosis reports in a major Italian region.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(3): 343-348.
- STROFFOLINI, T., CURIANO', C.M., CONGIU, M.E., OCCHIONERO, M., MASTRANTONIO GIANFRILLI, P.
Trends in meningococcal disease in Italy in 1986.
Public Health (1988) 102: 115-119.
- STROFFOLINI, T., FRANCO, E., ROMANO, G., UCCHEDDU, P., MAIDA, A., SCARPA, B.
Diffusione intrafamiliare di infezione da HGV in Sardegna.
Ig. Mod. (1988) 90(4): 566-571.

STROFFOLINI, T., PASQUINI, P., MELE, A., and THE COLLABORATING GROUP FOR VACCINATION AGAINST HEPATITIS B IN ITALY

HBsAg carriers among pregnant women in Italy: results from the screening during a vaccination campaign against hepatitis B.

Public Health (1988) 102: 329-333.

STROFFOLINI, T., SILLENI, M., CURIANO, C.M.

Epidemiologia della febbre tifoide in Italia.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 319-322.

VELLUCCI, A., MARCUCCI, L., GRECO, D., SCHINAIA, N., POMILIO, S., GUASTINI, L.

Mezlocillin in the treatment of ear, nose and throat bacterial infections.

In: *Acts from the International symposium on: "The control of hospital infections"*. Rome (Italy), April 27-29, 1987. F. Pocchiari, P. Periti (Eds). Firenze, Edizioni Riviste Scientifiche, 1988. pp. 152-155.

Sottoprogetto 2:**CAPRIOLI, A., FALBO, V., MAZZOTTI, M., RUGGERI, F.M., BALDASSARRI, L., MINELLI, F., ZOLEA, S., MINGRONE, M.G., GENTILE, G., DONELLI, G.**

Enteriti acute ad etiologia batterica e parassitaria.

In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 173-175.

CAPRIOLI, A., FALBO, V., RUGGERI, F.M., BISICCHIA, R., CASALINO, M., DONELLI, G.

Comparison among enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated in Italy and Somalia.

Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(2): 251-255.

CARDINES, R., LUZZI, I., MENICHELLA, G., VIRGILI, Q., MASTRANTONIO, P.

Clostridium difficile in preterm neonates.

Microbiologica (1988) 11: 259-261.

CASALINO, M., YUSUF, M.W., NICOLETTI, M., BAZZICALUPO, P., COPPO, A., COLONNA, B., CAPPELLI, C., BIANCHINI, C., FALBO, V., AHMED, H.J., OMAR, K.H., MAXAMUUD, K.B., MAIMONE, F.

A two-year study of enteric infections associated with diarrhoeal diseases in children in urban Somalia.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1988) 82: 637-641.

DI MARTINO, L., NOCERINO, A., CHIANCA, R., ECUBA, P., IZZO, N., PETTOELLO MANTOVANI, M., GUANDALINI, S.

Enterorragia in età pediatrica: una rara forma di presentazione della giardiasi.

In: *Atti del 3. Incontro nazionale interdisciplinare su: "Malattie infettive dell'infanzia"*. Roma, 10-12 dicembre 1987. Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 239-242.

DONELLI, G., RUGGERI, F.M., TINARI, A., MARZIANO, M.L., MENICHELLA, D., CAIONE, D., CONCATO, C., ROCCHI, G., VELLA, S.

A three-year diagnostic and epidemiological study on viral infantile diarrhoea in Rome.

Epidemiol. Infect. (1988) 100: 311-320.

FIGURA, N., GUGLIELMETTI, P.

Clinical and laboratory features of cases of *Campylobacter enteritis* in children and species, biotype, and serogroup of the infecting organisms.

In: *Campylobacter IV. Proceedings of the 4. International workshop on: "Campylobacter infections"*. Göteborg (Sweden), June 16-18, 1987. B. Kaijser, E. Falsen (Eds). Kungälv (Sweden), Goterna, 1988. pp. 154-156.

- FIGURA, N., GUGLIELMETTI, P.
Clinical characteristics of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* enteritis.
Lancet (1988) i: 942-943.
- FIORENTINI, C., ARANCIA, G., CAPRIOLI, A., FALBO, V., RUGGERI, F.M., DONELLI, G.
Cytoskeletal changes induced on HEP-2 cells by the cytotoxic necrotizing factor (CNF) of *Escherichia coli*.
Toxicon (1988) 26(11): 1047-1056.
- GIULIANO, M., PIEMONTE, F., MASTRANTONIO GIANFRILLI, P.
Production of an enterotoxin different from toxin A by *Clostridium difficile*.
FEMS Microbiol. Lett. (1988) 50: 191-194.
- GUANDALINI, S., DI MARTINO, L., PETTOELLO MANTOVANI, M.
Infezioni parassitarie.
In: *Fisiopatologia e terapia in pediatria*. A cura di B.M. Assael. Milano, Edizioni Congress Studio, 1988. pp. 357-367.
- GUANDALINI, S., FASANO, A., MIGLIAVACCA, M., VERGA, M.C., MASTRANTONIO GIANFRILLI, P., FERRARA, A., ALESSIO, M., MALAMISURA, B., GALATI, P., PANTOSTI, A., RUBINO, A.
Pathogenesis of post-antibiotic diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: an *in vitro* study in the rabbit intestine.
Gut (1988) 29: 598-602.
- LUZZI, I., CAPRIOLI, A., BISICCHIA, R., CIAMMARUGHI, R., MASTRANTONIO, P.
A sporadic case of diarrhoea due to enterotoxigenic *Clostridium perfringens*.
Microb. Ecol. Health Dis. (1988) 1: 69-70.
- MARTINO, P., GENTILE, G., CAPRIOLI, A., BALDASSARRI, L., DONELLI, G., ARCESE, W., FENU, S., MICOZZI, A., VENDITTI, M., MANDELLI, F.
Hospital acquired cryptosporidiosis in a bone marrow transplantation unit.
J. Infect. Dis. (1988) 158(3): 647-648.
- MASTRANTONIO GIANFRILLI, P., PANTOSTI, A., CERQUETTI, M., CARDINES, R., OCCHIONERO, M., LUZZI, I.
Batteri anaerobi e patologia intestinale.
In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 176-178.
- MINGRONE, M.G., FANTASIA, M.
Characteristics of *Yersinia* spp. isolated from wild and zoo animals.
J. Wildl. Dis. (1988) 24(1): 25-29.
- PANTOSTI, A., CERQUETTI, M., MASTRANTONIO GIANFRILLI, P.
Electrophoretic characterization of *Clostridium difficile* strains isolated from antibiotic associated colitis and other conditions.
J. Clin. Microbiol. (1988) 26(3): 540-543.
- RUGGERI, F.M., CAPRIOLI, A., MARZIANO, M.L., TINARI, A., SALVATORI, E., DONELLI, G.
Enteriti acute ad etiologia virale.
In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 171-172.
- SIMONI, F., VANNUCCHI, R., FILETICI, E., FANTASIA, M., SIMONI, F., RUSCHI, M.A.
Bacterial and viral etiological agents in acute gastroenteritis in Italian children.
Ig. Mod. (1988) 89(5): 1059-1067.

TESTORE, G.P., PANTOSTI, A., CERQUETTI, M., BABUDIERI, S., PANICHI, G., MASTRANTONIO GIANFRILLI, P.

Evidence for cross-infection in an outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a surgical unit.

J. Med. Microbiol. (1988) 26: 125-128.

Sottoprogetto 3:

CASTELLANI PASTORIS, M.

Legionellosi: diagnosi sierologica.

In: *Atti del Convegno interregionale "Legionellosi oggi"*. Ferrara, 24 giugno 1988. A cura di F. Ghinelli e M. Libanore. Ferrara, Centro Congressi, 1988. pp. 10-12.

CASTELLANI PASTORIS, M., VIGANO', E.F., PASSI, C.

A family cluster of *Legionella pneumophila* infections.

Scand. J. Infect. Dis. (1988) 20: 489-493.

CIUFOLINI, M.G., NICOLETTI, L., CACIOLLI, S., RENZI, A., MARCHI, A., BELLISARIO, L., MAROLI, M., VERANI, P.

Studi sulle proprietà patogene, sull'ecologia e sulle interazioni virus-cellula di un virus trasmesso da flebotomi (*Virus Toscana*, *Phlebovirus Bunyaviridae*).

In: *Atti della Riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 187-190.

COTO, V., ANTONIELLO, S., LUCARIELLO, A., COCOZZA, M., CASTELLANI PASTORIS, M., CACCIATORE, L.

Legionella bozemanii infection associated with effusion. Case report.

Panminerva Med. (1988) 30(2): 118-120.

DIVIZIA, M., FIORE, L., COULEPIS, A.G., MAC GREGOR, A., CRAINIC, R., PANA', A., PEREZ BERCOFF, R.

Monoclonal antibodies neutralize the cytopathic effect induced by the fast-growing strain of human hepatitis A virus.

In: *Viral hepatitis and liver disease*. A.J. Zuckerman (Ed.). New York, Alan R. Liss, 1988. pp. 27-30.

FICARRA, M.G., CASTELLANI PASTORIS, M., MAGGIORE, A., VANINI, G.C., CICOZZI, M., TRESALTI, E., SCANU, L.

La legionella in ambiente ospedaliero: indagine in un ospedale di Roma.

In: *Atti del 33. Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica*. Milano, 26-29 aprile 1988. Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 141-144.

MANCINI, G.

Epidemiologia dell'influenza in Italia (con particolare riferimento alle ultime tre stagioni: 1985-86-87).

G. Ig. Med. Prev. (1988) 29(1/2): 11-22.

MANCINI, G., ARANGIO-RUIZ, G., CAMPITELLI, L., CASTRUCCI, M.R., DIANA, L., DONATELLI, I., RUGGIERI, A.

Surveillance of Influenza A and B viruses in Italy between 1984 and 1987.

Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(4): 445-450.

MANCINI, G., DONATELLI, I., ARANGIO-RUIZ, G., ROZERA, C., CASTRUCCI, M.R.

Analisi antigenica e genetica dei virus influenzali.

In: *Atti della Riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 191-194.

SANTORO, R., NOVELLO, F., LOMBARDI, F., FIORE, L., AMATO, C., GRANDOLFO, M.E., BIONDI, V.

Malattia poliomielitica o similpoliomielitica.

In: *Atti della Riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 200-204.

VERANI, P., CIUFOLINI, M.G., CACIOLLI, S., RENZI, A., NICOLETTI, L., SABATINELLI, G., BARTOLOZZI, D., VOLPI, G., AMADUCCI, L., COLUZZI, M., PACI, P., BALDUCCI, M.

Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterization of a new Phlebovirus (Arbia virus).

Am. J. Trop. Med. Hyg. (1988) 38(2): 433-439.

Sottoprogetto 4:

ANGELICI, M.C., GRAMICCIA, M., GRADONI, L.

Identificazione di ceppi di *Leishmania infantum* mediante caratterizzazione del DNA mitocondriale (kDNA).

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 11-12.

BALDELLI, F., CELESTINO, D., SIRACUSANO, A., STAGNI, G., TEGGI, A., ACETI, A.

Immunologic problems in human hydatid diseases.

Ther. Infect. Dis. (1988) 3(1/4): 45-56.

BRUSCHI, F., SPARVOLI, M., POZIO, E., TASSI, C.

IgE totali e specifiche in corso di infezione da *Trichinella nelsoni* nell'uomo.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 29-30.

BRUSCHI, F., TASSI, C., POZIO, E., SPARVOLI, M.

Studio comparativo del metodo ELISA indiretto e di quello amplificato per la ricerca di IgE specifiche nella trichinellosi umana.

Quad. Ligand Q. (1988) 7(3): 123-126.

CIARMOLI, P., GRAMICCIA, M., GRADONI, L.

Studi preliminari per la standardizzazione di leishmanine.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 51-52.

DORE, E., PACE, T., PONZI, M., SCOTTI, R., FRONTALI, C.

A site of intrinsic bending in a highly repeated element of *P. berghei* genome.

Mol. Biochem. Parasitol. (1988) 27: 201-206.

FERRACCIOLI, G.F., MERCADANTI, M., SALAFFI, F., BRUSCHI, F., MELISSARI, M., POZIO, E.

Prospective rheumatological study of muscle and joint symptoms during *Trichinella nelsoni* infection.

Q. J. Med. New Series (1988) 69(260): 973-984.

FICÒ, R., POZIO, E., ROSSI, P., LA ROSA, G.

La trichinellosi silvestre nel Parco Nazionale d'Abruzzo.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 69-70.

FRONTALI, C.

Excluded-volume effect on the bidimensional conformation of DNA molecules absorbed to protein films.

Biopolymers (1988) 27: 1329-1331.

GRADONI, L., GRAMICCIA, M., ANGELICI, M.C.

Note sulla caratterizzazione biochimica di *Leishmania*.

Med. Trop. Coop. Sviluppo (1988) 4(2): 58-61.

GRADONI, L., GRAMICCIA, M., MANCIANTI, F., PIERI, S.

Efficacia di misure di controllo della leishmaniosi canina nell'Isola d'Elba.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 87-88.

GRADONI, L., GRAMICCIA, M., MANCIANTI, F., PIERI, S.

Studies on canine leishmaniasis control. 2. Effectiveness of control measures against canine leishmaniasis in the isle of Elba, Italy.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1988) 82: 568-571.

GRAMICCIA, M., GRADONI, L.

Contributo dell'identificazione biochimica di *Leishmania* all'incriminazione dei vettori delle leishmaniosi nel Bacino Mediterraneo.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 89-90.

LA ROSA, G., POZIO, E.

Tassonomia del genere *Trichinella* II. Analisi multifattoriale.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 103-104.

LA ROSA, G., POZIO, E., AMATI, M., MANCINI BARBIERI, F., ROSSI, P.

Tassonomia del genere *Trichinella*. I. Analisi dei sistemi gene-enzima.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 105-106.

LEGER, N., GRAMICCIA, M., GRADONI, L., MADULO-LEBLOND, G., PESSON, B., FERTE, H., BOULANGER, N., KILLICK KENDRICK, R., KILLICK KENDRICK, M.

Isolation and typing of *Leishmania infantum* from *Phlebotomus neglectus* on the island of Corfu, Greece.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1988) 82: 419-420.

MANCIANTI, F., GRAMICCIA, M., GRADONI, L., PIERI, S.

Studies on canine leishmaniasis control. 1. Evolution of infection of different clinical forms of canine leishmaniasis following antinomial treatment.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1988) 82: 566-567.

MAROLI, M.

La specie *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae) è attualmente rara in Italia? Alcuni aspetti sanitari legati alla sua endofilia.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 119-120.

MAROLI, M., GRAMICCIA, M., GRADONI, L., READY, P.D., SMITH, D.F., AQUINO, C.

Natural infections of phlebotomine sandflies with Trypanosomatidae in Central and South Italy.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. (1988) 82: 227-228.

- MICELI, N., MAROLI, M., MAJORI, G.
L'uso delle tende impregnate con permetrina per il controllo dei Flebotomi: influenza sul "biting-rate" ed effetto tossico in *Phlebotomus perniciosus* e *P. papatasi* (Diptera: Psychodidae).
Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.
Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 122-123.
- PACE, T., MONS, B.
Detection of all human Plasmodium species by a telomeric DNA fragment cloned from *Plasmodium berghei*.
WHO Bull. (1988) 66(6): 759-762.
- POZIO, E., CAPPELLI, O., MARCHESI, L., VALERI, P., ROSSI, P.
Third outbreak of trichinellosis caused by consumption of horse meat in Italy.
Ann. Parasitol. Hum. Comp. (1988) 63(1): 48-53.
- POZIO, E., MAGGIO, A., ATTARD BARBINI, D.
Analisi degli acidi grassi di isolati di Trichinella.
Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.
Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 152-153.
- POZIO, E., ROSSI, P., SCRIMITORE, E.
Studies on the cryopreservation of Trichinella species.
Exp. Parasitol. (1988) 67: 182-189.
- POZIO, E., ROSSI, P., VALERI, P., AMATI, M., MANCINI BARBIERI, F., TORSIELLO, M.
Primi risultati di uno studio longitudinale degli aspetti clinici e biologici in pazienti affetti da *Trichinella nelsoni*.
Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.
Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 154-155.
- RIVOSECCHI, L.
Artropodi di interesse sanitario e protezione della natura in Italia.
Boll. CISBA (1988) 2: 13-17.
- RIVOSECCHI, L., MANCINI, L., DI GIROLAMO, I.
Nuove osservazioni sulle specie italiane del genere *Wilhelmia* (Diptera Simuliidae).
In: *Atti del 15. Congresso nazionale italiano di entomologia*. L'Aquila, 13-17 giugno 1988.
pp. 311-317.
- ROSSI, P., POZIO, E.
Cryopreservation of Trichinella newborn larvae.
J. Parasitol. (1988) 74(3): 510-511.
- ROSSI, P., POZIO, E., SCRIMITORE, E., LA ROSA, G., AMATI, M.
Dati preliminari sulla produzione *in vitro* di larve "newborn" di quattro specie del genere Trichinella.
Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.
Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 166-167.
- ROSSI, P., SCRIMITORE, E., PAL, R.A., MANCINI BARBIERI, F., POZIO, E.
Allestimento di una criobanca di isolati di Trichinella.
Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.
Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 168-169.

SABATINELLI, G., MAJORI, G.

Niveaux de sensibilité aux insecticides de *Culex quinquefasciatus* et *Anopheles gambiae* de la R.F.I. des Comores.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 172-173.

SABATINELLI, G., MAJORI, G.

Utilisation de *Poecilia reticulata* dans la lutte contre le paludisme dans la R.F.I. des Comores.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 174-175.

SIRACUSANO, A., TEGGI, A., QUINTIERI, F., NOTARGIACOMO, S., DE ROSA, F., VICARI, G.

Cellular immune responses in hydatid patients to *Echinococcus granulosus* antigens.

Clin. Exp. Immunol. (1988) 72: 400-405.

SOLFANELLI, S., ALESSANDRONI, P., POZIO, E., GIUNTINI, C., BRUSCHI, F.

Infezione sperimentale nella scimmia (*Macaca fascicularis*) con *Trichinella spiralis*. Studio scintigrafico della perfusione polmonare.

Atti del 15. Congresso nazionale della Società Italiana di Parassitologia. Foggia, 1-5 giugno 1988.

Parassitologia (1988) 30(Suppl.): 199-200.

Sottoprogetto 5:

AUSIELLO, C.M., MALECI, A., SPAGNOLI, G.C., ANTONELLI, G., CASSONE, A.

Cell-mediated cytotoxicity in glioma-bearing patients: differential responses of peripheral blood mononuclear cells to stimulation with interleukin-2 and microbial antigen.

J. Neuro-Oncol. (1988) 6: 329-338.

CASSONE, A., TOROSANTUCCI, A., BOCCANERA, M., PELLEGRINI, G., PALMA, C., MALAVASI, F.

Production and characterization of a monoclonal antibody to a cell surface, glucomannoprotein constituent of *Candida albicans* and other pathogenic *Candida* species.

J. Med. Microbiol. (1988) 27: 233-238.

DI VITO, M., TOROSANTUCCI, A., CARPINELLI, G., CASSONE, A., PODO, F.

¹⁹F NMR study of the interaction between 5-fluorocytosine and methylpartricine in *Candida albicans*.

Tex. A&M Univ. NMR Newsl. (1988) 354: 10-11.

DI VITO, M., TOROSANTUCCI, A., PODO, F., CARPINELLI, G., CASSONE, A.

Studio ¹⁹F NMR del metabolismo della 5-fluorocitosina in ceppi sensibili e resistenti di *Candida albicans*.

In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 165-170.

FATTORINI, L., FIORENTINO, D., FRANCESCHINI, N., AMICOSANTE, G., OREFICI, G.

Beta lattamasi di *Mycobacterium fortuitum*: introduzione al problema e primi dati sperimentali sulla sua purificazione e caratterizzazione.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 349-354.

MALECI, A., AUSIELLO, C.M., GAGLIARDI, F.M., GUIDETTI, B., CASSONE, A.

The response of peripheral blood mononuclear cells of glioma-bearing patients to stimulation with microbial antigen and IL-2: proliferation and IFN-gamma production.

Acta Neurochir. (1988) 43(Suppl.): 130-134.

MOLINARI, A., OREFICI, G., DONELLI, G., VON HUNOLSTEIN, C., PARADISI, S., ARANCIA, G.

Preservation of capsular material of streptococcal cells by specific lectins determined by immunoelectron microscopy.

Histochem. J. (1988) 20: 526-530.

OREFICI, G., RECCHIA, S., GALANTE, L.

Possible virulence marker for *Streptococcus agalactiae* (Lancefield Group B).

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. (1988) 7: 302-305.

QUINTI, I., PAPETTI, C., VON HUNOLSTEIN, C., OREFICI, G., AIUTI, F.

IgG subclasses to group B streptococci in normals, colonized women and IgG2 subclass-deficient patients.

Monogr. Allergy (1988) 23: 148-155.

SCARINGI, L., MARCONI, P., BOCCANERA, M., TISSI, L., BISTONI, F., CASSONE, A.

Cell wall components of *Candida albicans* as immunomodulators. Induction of natural killer and macrophage-mediated peritoneal cell cytotoxicity in mice by mannoprotein and glucan fractions.

J. Gen. Microbiol. (1988) 134: 1265-1274.

TISSI, L., SCARINGI, L., MARCONI, P., PELLEGRINI, G., OREFICI, G.

Immunomodulation of murine natural peritoneal cytotoxicity by polysaccharides produced by streptococci indigenous to man.

Int. J. Immunother. (1988) 4(1): 13-20.

VECCHIARELLI, A., MAZZOLLA, R., FARINELLI, S., CASSONE, A., BISTONI, F.

Immunomodulation by *Candida albicans*: crucial role of organ colonization and chronic infection with an attenuated aegerminative strain of *C. albicans* for establishment of anti-infectious protection.

J. Gen. Microbiol. (1988) 134: 2583-2592.

Sottoprogetto 6:

AFFABRIS, E., FEDERICO, M., ROMEO, G., COCCIA, E.M., ROSSI, G.B.

Opposite effects of murine interferons on erythroid differentiation of Friend cells.

Virology (1988) 167: 185-193.

BAIOCCHI, M., PESCARMONA, M., BRUSCHI, M.L., MONTECUCCO, C., SQUATRITI, T., TOMASI, M.

Selective extraction of haemagglutinin and matrix protein from Sendai virions by employing trifluoperazine as a detergent.

FEBS Lett. (1988) 238(1): 171-174.

BELARDELLI, F., GESSANI, S., LOCARDI, G., PROIETTI, E., BORGHI, P., PUDDU, P., PECORELLI, A.

Use of monoclonal antibodies to characterize spontaneous interferon-like activities in normal mouse peritoneal macrophages.

Top. Prok. Biol. (1988) 1(1): 13-15.

BUTTO', S., VERANI, P., TITTI, F., REZZA, G., SERNICOLA, L., ROSSI, G.B.

Simultaneous seropositivity to HIV-1 and HIV-2 in Italian drug abusers.

AIDS (1988) 2(2): 139-140.

COCCIA, E.M., FEDERICO, M., ROMEO, G., AFFABRIS, E., COFANO, F., ROSSI, G.B.

Interferons alpha/beta-and-gamma-resistant Friend cells variants exhibiting receptor sites for interferons but no induction of 2-5A synthetase and 67K protein kinase.

J. Interferon Res. (1988) 8: 113-127.

- FEDERICO, M., ALBERTINI, R., AFFABRIS, E., ROSSI, G.B.
Monoclonal antibodies anti-murine interferon (IFN) beta neutralize the stimulation of erythroid differentiation induced by treatment of Friend cells with dimethylsulfoxide and murine fibroblast IFN.
Pharmacol. Res. Commun. (1988) 20(7): 617-618.
- FEDERICO, M., COCCIA, E.M., ROMEO, G., AFFABRIS, E., ROSSI, G.B.
Meccanismo d'azione degli interferon: isolamento e caratterizzazione di cloni di cellule di Friend interferon-resistenti.
In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 195-196.
- FERRANTINI, M., BELARDELLI, F., LOCARDI, C.
Role of endogenous alpha/beta interferon in the selection of virus non-producer Friend leukemia cells after serial intraperitoneal passages in syngeneic mice.
J. Virol. (1988) 62(2): 600-605.
- FERRANTINI, M., BENEDETTO, A., ELIA, G., AMICI, C., BELARDELLI, F.
Membrane changes during tumor progression. Host control of metastatic spread.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 159-170.
- GRESSER, I., MAURY, C., BELARDELLI, F., MAUNOURY, M.T., MACHOVER, D.
Effectiveness of mouse interferon alpha/beta compared to single agent chemotherapy in increasing survival time of mice after intravenous inoculation of Friend erythroleukemia cells.
J. Natl Cancer Inst. (1988) 80(2): 126-131.
- GRESSER, I., MAURY, C., VIGNAUX, F., HALLER, O., BELARDELLI, F., TOVEY, M.G.
Antibody to mouse interferon alpha/beta abrogates resistance to the multiplication of Friend erythroleukemia cells in the livers of allogeneic mice.
J. Exp. Med. (1988) 168: 1271-1291.
- GRESSER, I., MAURY, C., WOODROW, D., MOSS, J., GRUTTER, M.G., VIGNAUX, F., BELARDELLI, F., MAUNOURY, M.T.
Interferon treatment markedly inhibits the development of tumor metastases in the liver and spleen and increases survival time of mice after intravenous inoculation of Friend erythroleukemia cells.
Int. J. Cancer (1988) 41: 135-142.
- LAZZARIN, A., UBERTI FOPPA, C., CROCCHIOLO, P., VERANI, P., VARNIER, O., SALVI, D.
Risk of HIV-related diseases in heterosexuals importing infection from Zaire.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(1): 131-132.
- LIBOI, E., DI FRANCESCO, P., GALLINARI, P., TESTA, U., ROSSI, G.B., PESCHLE, C.
TGF β induces a sustained c-fos expression associated with stimulation or inhibition of cell growth in EL2 or NIH 3T3 fibroblasts.
Biochem. Biophys. Res. Commun. (1988) 151(1): 298-305.
- MONTECUCCO, C., PAPINI, E., SCHIAVO, G., RAPPUOLI, R., TOMASI, M.
Studies on the insertion of diphtheria toxin into biological membranes.
In: *Bacterial protein toxins*. Fehrenbach *et al.* (Eds). Stuttgart, New York, Gustav Fischer, 1988. pp. 287-294.
- PROIETTI, E., BELARDELLI, F., CARPINELLI, G., DI VITO, M., WOODROW, D., MOSS, J., SESTILI, P., FIERS, W., GRESSER, I., PODO, F.
Tumor necrosis factor α induces early morphologic and metabolic alterations in Friend leukemia cell tumors and fibrosarcomas in mice.
Int. J. Cancer (1988) 42: 582-591.

- PROIETTI, E., GESSANI, S., LOCARDI, C., BORGHI, P., SESTILI, P., BELARDELLI, F.
Meccanismi di azione di interferon alfa/beta spontanei sul macrofago murino.
In: *Atti della riunione plenaria delle unità operative del Progetto Finalizzato CNR "Controllo delle malattie da infezione"*. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 197-199.
- REZZA, G., TITTI, F., ROSSI, G.B., VERANI, P., MENNITI-IPPOLITO, F., OLIVA, C.
Sex as a risk factor for HTLV-I spread among intravenous drug abusers.
Lancet (1988) i: 713.
- ROSSI, G.B., COCCIA, E.M., FEDERICO, M., TITTI, F., MECHTI, N., LEBLEU, B., ROMEO, G., AFFABRIS, E.
Interferons modulation of growth and differentiation of Friend erythroleukemia cells.
In: *The status of differentiation therapy of cancer*. S. Waxman, G.B. Rossi, F. Takaku (Eds). New York, Raven Press, 1988. Vol. 45, pp. 181-188.
- TITTI, F., REZZA, G., VERANI, P., BUTTO', S., SERNICOLA, L., RAPICETTA, M., SARECCHIA, B., OLIVA, C., ROSSI, G.B.
HIV, HTLV-I, and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors.
J. AIDS (1988) 1(4): 405-411.
- TOMASI, M., MOSCUFO, N., GALLINA, A.
Glycoproteins of envelope viruses as a model for studying cell fusion processes.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 71-82.
- VERANI, P., BUTTO', S., TITTI, F., REZZA, G., PESCE, D., SERNICOLA, L., ROSSI, G.B.
Studi sulla circolazione del virus HIV-2 in una popolazione di tossicodipendenti di Roma.
In: *Atti del convegno su "HIV-2, un nuovo retrovirus umano associato all'AIDS"*. Bergamo, 8 luglio 1987. Ministero della Sanità, Regione Lombardia, 1988. pp. 81-85.
- Sottoprogetto 7:**
- BUONAVOGLIA, C., VESCIA, N., PESTALOZZA, S., MASTROENI, I., FALCONE, E., IOVANE, G., GRANDOLFO, M.E.
Impiego dello stipite vaccinale ERA di virus della rabbia in cavie infettate con lo stipite rabido CVS.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(4): 621-624.
- CACCIAPUOTI, B., CICERONI, L., SAITO, T., ONO, E., YANAGAWA, R.
Broad reacting surface antigens in *Leptospira biflexa* serovar andamana.
Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. Ser. A. (1988) 269: 86-99.
- CICERONI, L., PINTO, A., CACCIAPUOTI, B.
Recent trends of human leptospirosis in Italy.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(1): 49-54.
- CICERONI, L., PINTO, A., ROSSI, C., KHOURY, C., RIVOCCHI, L., STELLA, E., CACCIAPUOTI, B.
Rickettsiae of the spotted fever group associated with the host-parasite system *Oryctolagus cuniculi/Rhipicephalus pusillus*.
Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg. Ser. A. (1988) 269: 211-217.
- CIUCHINI, F., BOZZANO, A.I., PESTALOZZA, S., TOLLIS, M.
Research on susceptibility of cats to the oral administration of rabies vaccine SAD B19 Tu.
J. Vet. Med. B. (1988) 35: 677-680.

CIUCHINI, F., BUONAVOGLIA, C.

L'esperienza italiana nel controllo della rabbia. III. Indagini di laboratorio sul vaccino SAD B¹⁹ T₁ impiegato nelle campagne vaccinali della volpe.

Atti del Convegno internazionale su: "La rabbia silvestre: risultati e prospettive della vaccinazione orale in Europa". Sirmione, 19-20 ottobre 1987. Trento, 21 ottobre 1987.

Parassitologia (1988) 30: 35-47.

CIUCHINI, F., MACRI, A., MANTOVANI, A.

The effects of zeranol, an anabolic agent, on the serum immunoglobulins of rabbits immunized with B.19 brucellosis vaccine.

Vet. Res. Commun. (1988) 12: 433-439.

GRIFFITHS, R.B.

The status of bovine production and health in the Mediterranean region.

In: *Atti della Conferenza internazionale su: "Sanità e produzione bovina nell'area del Mediterraneo"*. Bologna, 3-5 maggio 1988. A cura di F. Trenti. Bologna, Università degli Studi, 1988. pp. 23-40.

MANTOVANI, A.

Directives pour la préparation, implementation et évaluation d'un programme de lutte contre l'echinococcose/hydatidose.

Inf. Circular of the Mediterranean Zoonoses Control Centre (1988) 22: 3-16.

MANTOVANI, A.

Istituto Superiore di Sanità e sanità pubblica veterinaria.

Atti del convegno su: "Obiettivo far salute. La sanità pubblica veterinaria in Italia: ieri, oggi, domani". Società Italiana di Sanità Pubblica Veterinaria. Torre Pellice, 29-30 giugno 1988.

Arch. Vet. Ital. (1988) 39(4): 161-168.

MANTOVANI, A., MUSTI, M., PAPADOPOULOS, G., SCORZIELLO, M.

Sanità pubblica veterinaria e malattie da lavoro degli addetti alla zootecnia.

In: *Atti della Conferenza internazionale su: "Sanità e produzione bovina nell'area del Mediterraneo"*. Bologna, 3-5 maggio 1988. A cura di F. Trenti. Bologna, Università degli Studi, 1988. pp. 611-618.

SCORZIELLO, M., MUSTI, M., CAVONE, D., MANTOVANI, A.

Fattori di rischio e malattie professionali correlati agli allevamenti bovini nel Mediterraneo.

In: *Atti della Conferenza internazionale su: "Sanità e produzione bovina nell'area del Mediterraneo"*. Bologna, 3-5 maggio 1988. A cura di F. Trenti. Bologna, Università degli Studi, 1988. pp. 635-655.

TOLLIS, M., BUONAVOGLIA, C., DI TRANI, L., VIGNOLO, E.

Sensitivity of different cell lines for rabies virus isolation.

J. Vet. Med. B. (1988) 35: 504-508.

Sottoprogetto 8:

DARDANONI, L., MELE, A., POLIZZI, M.C.

Epidemiology of hepatitis B in Italy.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 235-244.

DIVIZIA, M., DE FILIPPIS, P., DI NAPOLI, A., GABRIELI, R., SANTI, A.L., PANA', A.

Recovery of hepatitis A virus from seeded tap water.

In: *Viral hepatitis and liver disease*. A.J. Zuckerman (Ed.). New York, Alan R. Liss, 1988. pp. 125-127.

DIVIZIA, M., FIORE, L., COULEPIS, A.G., MAC GREGOR, A., CRAINIC, R., PANA', A., PEREZ BERCOFF, R.

Monoclonal antibodies neutralize the cytopathic effect induced by the fast-growing strain of human hepatitis A virus.

In: *Viral hepatitis and liver disease*. A.J. Zuckerman (Ed.). New York, Alan R. Liss, 1988. pp. 27-30.

FORZANI, B., RAPICETTA, M., SMEDILE, A., HELE, C., MORACE, G., DI RIENZO, A.M., BUONAVOGLIA, C., AVANZINI, L., FORZANI, I., GERIN, J.L., VERME, G., PONZETTO, A.

Hepatitis delta virus transmission to the Peckin duck.

In: *Viral hepatitis and liver disease*. A.J. Zuckerman (Ed.). New York, Alan R. Liss, 1988. pp. 444-446.

FRANCO, E., PATTI, A.M., ZARATTI, L., CAULETTI, M., VELLUCCI, L., PANA', A.

Indagine sieroepidemiologica dell'infezione da HAV nell'infanzia.

Nuovi Ann. Ig. Microbiol. (1988) 39(2): 103-107.

FRANCO, E., ZARATTI, L., PANA', A., GAUSS-MULLER, V.

Neutralization of hepatitis A virus in different cell culture systems.

In: *Viral hepatitis and liver disease*. A.J. Zuckerman (Ed.). New York, Alan R. Liss, 1988. pp. 31-32.

HAILU', K., RAPICETTA, M., ROSSI, G.B., BISANTI, L., BEKURA, D., MORACE, G., PALLADINO, P., DI RIENZO, A.M., CONTI, S., BASSANI, F., BERTOLASO, G., PASQUINI, P.

Ethiopian national hepatitis B study.

J. Med. Virol. (1988) 24: 75-83.

MELE, A., FRANCO, E., CAPRILLI, F., GENTILI, G., STAZI, M.A., ZARATTI, L., CAPITANIO, B., CRESCIMBENI, E., CORONA, R., PANA', A., PASQUINI, P.

Hepatitis B and delta virus infection among heterosexuals, homosexuals and bisexual men.

Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(4): 488-491.

PALOMBINO, R., MORRA, G., MELE, A.

E' possibile consumare frutti di mare senza danni per la salute?

Ig. Mod. (1988) 89: 1119-1126.

PANA', A., CAULETTI, M., DE FILIPPIS, P., DI NAPOLI, A., DIVIZIA, M., FRANCO, E., GABRIELI, R., PAROLI, E., PATTI, A.M., SANTI, A.L., ZARATTI, L.

Il controllo del virus dell'epatite A nell'ambiente.

In: *Atti del 33. Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica*. Milano, 26-29 aprile 1988. Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 207-210.

PASQUINI, P., BISANTI, L., SOLDI, L., PALLADINO, P., ROZERA, C., FRONTINI, E., MIOZZO, M., DI GENNARO, T.M., INDI, A., CONTI, S., RAPICETTA, M.

Hepatitis B infections in the Arsi region, Ethiopia.

Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(3): 310-313.

PATTI, A.M., FRANCO, E., DE FILIPPIS, P., PANA', A.

Cytopathic effect induced by hepatitis A virus in cercopythecus kidney cell line.

Ig. Mod. (1988) 89(3): 711-715.

PICCIOTTO, A., MELA, G.S., IBBA, R., VARAGONA, G., RAPICETTA, M., CELLE, G.

Low doses of recombinant Alpha-2B interferon in cases of chronic active hepatitis B.

Ital. J. Gastroenterol. (1988) 20: 88-89.

RAPICETTA, M., HAILU', K., PONZETTO, A., HELE, C., MORACE, G., BEKURA, D., BISANTI, L., CONTI, S., PASQUINI, P., RIZZETTO, M., ROSSI, G.B.

Delta hepatitis virus infection in Ethiopia.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(2): 185-188.

RAPICETTA, M., ROSSI, G.B.

Nuovi vaccini.
In: *I virus*. Torino, C.G. Edizioni Mediche Scientifiche, 1988. pp. 163-180.

RASTELLI, M.G., STROFFOLINI, T., PATRIARCHI, P.L., CORONA, R., DI BISCEGLIE, D., MELE, A.

Prevalenza di marcatori sierici di HBV tra il personale di assistenza di una casa di riposo per anziani.
Ig. Mod. (1988) 90(1): 70-74.

SAGLIOCCA, L., MELE, A., GILL, O.N., CAPPETTA, G.

A village outbreak of hepatitis A: acquaintance network and inapparent pre-school transmission compared.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(4): 470-472.

STROFFOLINI, T., PASQUINI, P., MELE, A., and THE COLLABORATING GROUP FOR VACCINATION AGAINST HEPATITIS B IN ITALY

HBsAg carriers among pregnant women in Italy: results from the screening during a vaccination campaign against hepatitis B.
Public Health (1988) 102: 329-333.

TITTI, F., REZZA, G., VERANI, P., BUTTO', S., SERNICOLA, L., RAPICETTA, M., SARECCHIA, B., OLIVA, C., ROSSI, G.B.

HIV, HTLV-I and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors.
J. AIDS (1988) 1(4): 405-411.

TOTI, L., CROCI, L., DE MEDICI, D., FRANCO, E., GABRIELI, R., PANA', A.

Problemi connessi alla presenza di enterovirus nei molluschi eduli lamellibranchi.
Nuovi Ann. Ig. Microbiol. (1988) 39(3): 183-189.

WILL, H., RAPICETTA, M.

Molecular biology of hepadnaviruses.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 203-210.

Altre ricerche:

FANTASIA, M.

Distribution of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* B phage types in Italy from 1974 through 1985.
Microbiologica (1988) 11: 37-45.

FANTASIA, M.

Sorveglianza delle salmonellosi in Italia. 1973-1986.
Microbiol. Med. (1988) 3(2): 69-70.

FILETICI, E., MARTINI, A., MAGNI, L., FANTASIA, M.

R-plasmids in *Salmonella* isolates from sporadic cases of gastroenteritis.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 44(3): 366-370.

SIMONI, F., VANNUCCHI, R., FILETICI, E., FANTASIA, M., SIMONI, F., RUSCHI, M.A.

Bacterial and viral etiological agents in acute gastroenteritis in Italian children.
Ig. Mod. (1988) 89(5): 1059-1067.

PAGINA BIANCA

Progetto PATOLOGIA NON INFETTIVA**Sottoprogetto 1 ("Fisiopatologia cellulare")**

Le trasformazioni che l'organizzazione topografica della membrana dell'eritrocita umano subisce in alcune malattie ereditarie sono state studiate con tecniche di risonanza paramagnetica (EPR) unite a tecniche biochimiche. In una famiglia algerina affetta da elliptocitosi ereditaria è stato possibile evidenziare che il difetto era a carico della spectrina, caratterizzata da una maggiore termostabilità rispetto alla spectrina di soggetti normali. Studi mediante EPR a rilassamento dielettrico hanno consentito di caratterizzare la sensibilità alle prostaglandine del processo di fusione e differenziamento dei mioblasti di embrione di pollo.

In cellule di adenocarcinoma di colon umano in coltura è stato messo in evidenza con tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN) il rilascio di complessi proteolipidici contenenti RNA messaggero e proteine acilate ricche in lisina ed istidina. Misure di conducibilità hanno consentito di caratterizzare alcune variazioni significative di parametri chimico-fisici della membrana in cellule sottoposte ad ipertermia.

L'espressione e la modulazione degli antigeni di istocompatibilità di classe I e II sono state studiate nei progenitori e nei precursori emopoietici nelle fasi precoci dello sviluppo ontogenetico umano.

L'espressione degli antigeni è modulata positivamente dal mezzo condizionato da cellule mononucleate del sangue periferico adulto. Allo scopo di identificare il fattore stimolante presente nel mezzo sono state saggiate una serie di citochine.

L'espressione degli antigeni di classe II è fortemente stimolata dall'interleuchina-1- β (IL-1) e dalla interleuchina-4 mentre l'interleuchina-2, il "Tumor necrosis factor-alfa" (TNF- α) e l'interleuchina-1- α non esercitano alcun effetto. Questi risultati sono in accordo con l'assenza di alcune citochine (TNF- α , IL-1), misurate con metodi RIA, nelle cellule di 6 settimane di vita mentre la loro concentrazione aumenta fortemente nell'ottava settimana di vita. Tutti questi risultati confermano l'ipotesi dell'inattività di geni HLA nelle fasi precoci (4-5 settimane) dell'embriogenesi umana. La caratterizzazione con antisieri specifici verso antigeni HLA di classe I unita a tecniche di biologia molecolare ha consentito di mettere in evidenza tre antigeni di nuovo tipo in fibroblasti umani trasformati con SV 40.

Per lo sviluppo di veicoli specifici capaci di introdurre macromolecole biologiche nelle cellule è stato realizzato un coniugato tra tossina colerica e lipidi capace di agglutinare cellule contenenti ganglioside GM1.

Alcuni sistemi tumorali sono stati caratterizzati mediante spettroscopia RMN. La spettroscopia NMR ha consentito di seguire la risposta metabolica di tumori a trattamenti con citochine e di identificare precocemente i tumori che non rispondono ai trattamenti. Sono stati altresì messi a punto un oggetto campione e protocolli di misura per la calibrazione strumentale di apparati di spettroscopia RMN ad uso clinico (Progetto di Ricerca Concertata CEE COMAC/BME II/1.3: "Tissue characterization by MRS and MRI").

La caratterizzazione di cellule eritroleucemiche di Friend (FLC) ad alto potere metastatizzante ha messo in evidenza che tale potere è correlato all'espressione delle sialoglicoproteine di membrana capaci di legare la lectina "wheat germ agglutinin" (WGA).

Coltivando *in vitro* le FLC metastatizzanti in presenza di WGA è stato possibile selezionare cellule che avevano perso la capacità metastatizzante. L'analisi biochimica della membrana di tali cellule ha rivelato una generale iposialilazione delle glicoproteine di membrana ed in particolare una perdita di sialilazione di una glicoproteina di peso molecolare 150 Kda, che è invece sialilata nelle cellule metastatizzanti.

Lo studio dell'espressione del recettore della transferrina è stato condotto durante la stimolazione *in vitro* di linfociti T del sangue periferico da parte di lectine.

Gli studi sul meccanismo di azione dell'attivatore proteico della glucosilceramidasi lisosomiale purificata da placenta umana hanno dimostrato che la funzione dell'attivatore è quella di legare l'enzima al substrato. Attivatori proteici dell'enzima con caratteristiche simili a quello purificato da placenta umana sono stati trovati anche in altri tessuti in cui agisce la glucosilceramidasi, suggerendo un ruolo fisiologico dell'attivatore nel modulare l'attività glucosilceramidasi.

In colture di cellule HeLa sincronizzate è stato dimostrato che la (o le) DNA metilasi funzionante nel nucleo durante la fase S è il prodotto di assemblaggio di subunità più piccole che si formano nel citosol durante la fase G1.

Sottoprogetto 2 ("Immunologia")

Nell'ambito delle ricerche sulla regolazione della risposta immunitaria è stato studiato il ruolo dell'interleuchina 2 (IL-2) e di altre interleuchine (IL-1 α , IL-1 β e IL-4) nonché dell'interferone gamma (IFN γ). I risultati ottenuti dimostrano il ruolo dell'IL-2 nell'induzione della risposta anticorpale che risulta aumentata e si verifica in assenza di co-stimoli aggiuntivi quali il virus di Epstein Barr.

E' proseguito lo studio dell'interazione tra cellule effettrici citotossiche e cellule neoplastiche. In particolare è stato ulteriormente confermato che i componenti citoscheletrici giocano un ruolo importante nel meccanismo d'azione citotossica delle cellule ad attività "Natural Killer" (NK). Tale conferma si è avuta studiando in microscopia a fluorescenza il riarrangiamento dei microfilamenti di actina e dei microtubuli delle cellule NK provenienti dal sangue periferico di pazienti affetti da AIDS. In questi pazienti, pur essendoci una normale quantità di grandi linfociti granulari circolanti e pur essendo questi capaci di riconoscere e di legarsi alla cellula "target", l'attività NK risulta notevolmente compromessa a causa di una ridistribuzione difettiva della tubulina sia nella cellula NK che nella cellula "target". E' stato anche iniziato uno studio dell'interazione tra cellule LAK ("Lymphokine Activated Killer Cells") e cellule bersaglio con diversa sensibilità nei confronti dell'attività NK.

Il modello messo precedentemente a punto per stimolare la proliferazione selettiva *in vitro* di cellule NK a partire da linfociti umani del sangue è stato utilizzato al fine di stabilire condizioni ottimali per una crescita in larga scala di cellule LAK ("Lymphokine Activated Killer").

Lo studio dell'attività immunoadiuvante antitumorale delle frazioni glicoproteiche di *C. albicans* è stato focalizzato sulla risposta linfoproliferativa T-dipendente e sull'attivazione di effettori citotossici antitumorali nel sangue periferico di individui normali o pazienti gliomatosi. In particolare, è stato evidenziato come l'immunomodulatore solubile mannoproteico di *C. albicans* (GMP) sia in grado di stimolare un'elevata linfoproliferazione dei PBMC di pazienti gliomatosi, non dissimile da quanto avviene nei controlli sani, ma non sia in grado di attivare nella stessa misura che nei sani gli effettori citotossici antitumorali pan-tropici (non MHC-ristretti, LAK-simili, CD3-, CD16+, NKH1+). Il meccanismo dell'inefficiente attivazione da GMP non è nel "pathway" dell'attivazione da IL-2 ma potrebbe essere dovuto, almeno in parte, ad una produzione difettiva di IFN γ .

Nell'ambito dello studio dei marcatori di superficie dei linfociti T mediante l'uso di anticorpi monoclonali è stato ulteriormente caratterizzato l'anticorpo monoclonale MW44, particolarmente in relazione all'antigene da esso riconosciuto oltre che su linee e cloni di linfociti T anche su cellule leucemiche e di altri tumori del sistema emolinfatico.

La ricerca di anticorpi anti-HIV è proseguita su tutte le immunoglobuline (Ig) umane per uso terapeutico pervenute in Istituto. Lo studio, che ha interessato a tutt'oggi circa 430 lotti di Ig commercializzate in Italia nel ventennio 1969-1988, ha permesso di individuare nel 1980 l'anno di comparsa di Ig anti-HIV positive (8%), con un aumento della positività fino ad un massimo di circa il 60% nel 1985. La frequenza dei lotti positivi è quindi progressivamente diminuita fino a raggiungere 1,8% nel 1987. Nell'anno in corso non è stata riscontrata alcuna positività per HIV nei campioni di Ig esaminati.

Sempre nell'ambito degli studi di standardizzazione immunobiologica è in corso la messa a punto di un nuovo metodo di misura dell'antitossina tetanica, basato su un test di inibizione *in vitro*.

Infine, gli studi nel settore dell'Allergologia sono stati diretti alla caratterizzazione degli allergeni di *Parietaria judaica* e di *Olea europea*. E' stata inoltre effettuata l'analisi della reattività sierologica di pazienti allergici a *O. europea* prima e dopo trattamento iposensibilizzante specifico.

Sottoprogetto 3 ("Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo")

Nell'ambito delle ricerche sulle malattie lisosomiali è proseguito lo studio per la differenziazione su base biochimica delle tre varianti cliniche della malattia di Gaucher; a tal fine è stato messo a punto un sistema "fisiologico" di dosaggio dell'enzima glucosilceramidasi.

Nello studio delle sindromi talassemiche è proseguita l'indagine su un gruppo di pazienti pugliesi non consanguinei, affetti da HbH, che ha confermato come questa patologia derivi principalmente da difetti delezionali del "cluster" alfa.

Nell'ambito delle ricerche sulle enzimopatie eritrocitarie sono stati studiati gli effetti di diversi agenti ossidanti su globuli rossi con difetti enzimatici ed anomalie di membrana.

Lo studio delle forme congenite di ipotiroidismo ha messo in evidenza una correlazione significativa tra funzionalità tiroidea neonatale, età gestazionale e patologia respiratoria.

Nell'ambito delle indagini sul meccanismo di azione dei peptidi tossici nella malattia celiaca è stato dimostrato un effetto protettivo di alcune ammine, legato forse ad una inibizione dell'attività della TGasi intestinale.

Nell'ambito delle ricerche sulla regolazione ed espressione dei geni globinici umani sono stati approfonditi gli studi sulla riattivazione dell'HbF in cloni eritroblastici adulti normali, generati in colture

semisolide da progenitori eritroidi del sangue periferico ed è stato dimostrato un effetto di riattivazione da parte del GM-CSF umano ricombinante. Saggiando altre citochine umane ricombinanti (IL-1 α/β , IL-2, IL-3, G-CSF), un effetto simile è stato messo in evidenza solo per l'IL-3.

Per la standardizzazione e controllo di qualità in ematologia è stato svolto un programma per la valutazione di emocitometri con analisi differenziali di leucociti.

Nell'ambito del controllo di qualità interlaboratori per lo screening dell'ipotiroidismo congenito sono stati standardizzati le schede informatizzate, i flussi di raccolta dati, l'elaborazione dei risultati ed il ritorno dell'informazione.

Lo studio della struttura ed espressione di geni codificanti per fattori della coagulazione e relativi inibitori si è focalizzato sui fattori chiave della coagulazione nei primi stadi della vita embrionale e fetale umana: è stata così dimostrata una attivazione proporzionale dei fattori della via estrinseca, rispetto a quelli della via intrinseca.

Sottoprogetto 4 ("Malattie cardiovascolari e degenerative")

Il sottoprogetto ha proseguito la sua attività ottenendo tangibili risultati negli studi sulla attività dei recettori β -adrenergici nei vasi sanguigni degli anziani in confronto a quelli dei giovani.

Sono stati eseguiti studi di tossicità sui composti perfluorati con particolare riguardo alla formazione di perossidi intracellulari.

Nella patologia epatica è proseguito lo studio dell'assorbimento epatico dell'HDL sviluppando importanti metodologie per la determinazione del colesterolo.

Sono stati messi in evidenza modi per favorire la benefica formazione di fosfolipidi insaturi a livello di membrane intercellulari.

Nello studio delle membrane nervose si sono elucidati alcuni dei meccanismi di biosintesi di un fosfolipide assonale.

E' stato messo a punto un modello di encefalite sperimentale simile alla sclerosi multipla nel quale si è messa in evidenza un'alterazione del timo.

Sono proseguiti gli studi sui preparati cuore polmoni nell'influenza delle condizioni sperimentali sulla reattività polmonare all'acido arachidonico.

Sono stati studiati parametri reologici nella talassemia.

Sono stati messi a punto due importanti strumenti per lo studio della retinopatia diabetica.

E' stata portata a termine la realizzazione del sistema basato su personal computer per la rilevazione dell'attività elettrica del fascio di His e dei post-potenziali ventricolari con metodo non invasivo.

E' proseguita la messa a punto e la ricerca sul significato clinico di alcuni enzimi urinari, con particolare riguardo alla patologia renale e al diabete.

Sottoprogetto 5 ("Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo")

Nell'ambito delle ricerche sulle basi molecolari dello sviluppo sono state studiate la struttura e l'espressione dei geni omeotici umani appartenenti ai "loci" HOX-2 e HOX-5. Per il primo sono state identificate e sequenziate cinque nuove "homeobox" e, mediante "Northern blot" di RNA di embrioni e feti umani, è stata messa in evidenza una maggiore espressione nel sistema nervoso centrale, con una peculiare espressione dei diversi omeogeni lungo l'asse antero-posteriore in rapporto alla loro posizione genomica in direzione 5'-3'. Per l'omeogene HOX-5.1 è stato portato a termine il sequenziamento ed uno studio sulla genesi molecolare dei suoi molteplici trascritti. Lo studio sull'espressione di tre diversi geni della proteinchinasi (PKC) umana in tessuti di embrioni e feti umani di 5-10 settimane ha evidenziato che l'attivazione del gene PKC-gamma a livello del tessuto nervoso centrale può essere associata allo sviluppo di alcune specifiche funzioni neuronali durante l'ontogenesi peri- e post-natale.

Le ricerche sui geni c-onc sono state focalizzate sull'analisi strutturale e sullo studio dei livelli di espressione del c-fes, oncogene che codifica per una proteinchinasi tirosino-specifica. E' stato dimostrato che, mentre in embrioni fino a 9 settimane gestazionali risulta espresso in tessuti emopoietici e non, in età posteriore, per meccanismi di regolazione differenti, viene espresso essenzialmente nelle cellule emopoietiche della serie mieloide.

L'analisi della presenza di oncogeni in reticulosarcomi spontanei dei topi SJL/J ha evidenziato che il virus isolato nei tumori trapiantabili RCS non risulta correlato allo sviluppo della neoplasia, ma rappresenta un ceppo virale (polioma) di contaminazione dei tessuti.

Sottoprogetto 6 ("Protesi e biomateriali")

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione scientifica con l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma è stato avviato l'uso di procedure e programmi di elaborazione di segnali biomeccanici acquisiti dal sistema CoSTEL.

E' stato completato il prototipo del sistema ODE (Orma Dinamica Elettronica) per la misura della distribuzione della pressione di contatto con il suolo durante l'andatura.

Per quanto riguarda lo studio delle caratteristiche fisiche dei materiali impiantabili, sono state elaborate le conclusioni dello studio del degrado a lungo termine dei materiali isolanti usati come rivestimento degli elettrocateretri per stimolazione cardiaca.

E' stato messo a punto un sistema automatico per la misura di caratteristiche meccaniche di biomateriali e protesi ortopediche. Tale sistema è stato affiancato da una rete per l'elaborazione grafica per trattare i dati provenienti dal suddetto sistema.

Studi di biocompatibilità, ed in particolare di infettività, sono stati condotti su un nuovo tipo di cheratoprotesi. Sono stati, inoltre, condotti studi di biointegrazione di un componente per implantologia dentale di nuova concezione.

Sottoprogetto 7 ("Fisiopatologia neurotessutale e comportamentale")

Gli studi di caratterizzazione strutturale e funzionale della sinapsina I hanno portato alla purificazione di un peptide aminoterminale, fosforilato da chinasi cAMP dipendente, che cosedimenta con actina e tubulina. Nelle cellule gangliari retiniche di topo sono state evidenziate due popolazioni di sinapsina I, una trasportata con la velocità delle componenti del trasporto rapido e l'altra con le proteine del trasporto lento SCa. Sono stati anche ottenuti dati preliminari sull'organizzazione ed espressione della fodrina in colture neuronali del sistema nervoso centrale di ratto.

L'attività sulla spettroscopia IR si è focalizzata sullo studio della banda del rame della citocromo-c-ossidasi cerebrale in gatti privi di emoglobina. Spettri differenziali hanno evidenziato la presenza di una larga banda attribuibile al citocromo a_3 che poteva essere ossidata e ridotta al variare delle condizioni respiratorie. Inoltre sono state effettuate misure *in vitro* per studiare gli OH "stretching" e "bending" dell'acqua nella regione spettrale 900-2.500 nm allo scopo di un eventuale monitoraggio *in vivo* di questi cromofori.

Nel campo degli studi su cellule del sistema nervoso in coltura è stato messo a punto un metodo per la preparazione di colture fortemente arricchite in astrociti di tipo 2 (una sottopopolazione astrogliale che condivide con gli oligodendrociti un progenitore bipotenziale) ed è stata studiata l'evoluzione delle proprietà funzionali ed antigeniche di queste cellule in colture a lungo termine. E' anche proseguito lo studio delle interazioni tra astrociti di tipo 1 e precursori gliali bipotenziali ed è stato osservato che proliferazione e differenziamento dei precursori sono stimolati dal contatto con monostrati di astrociti di tipo 1 anche dopo che questi sono stati uccisi per essiccamento. Sono state inoltre studiate le interazioni tra due sottotipi di recettori per gli aminoacidi eccitatori (dell'acido cainico e dell'acido quisqualico) sia a livello neuronale (granuli cerebellari) che gliale (astrociti di tipo 2), determinando lo stato di attivazione dei recettori in base agli effetti biologici prodotti (liberazione di aminoacidi neurotrasmettitori e stimolazione di secondi messaggeri). I risultati in questo campo, ottenuti anche utilizzando nuovi agonisti ed antagonisti dei due siti recettoriali, hanno portato all'ipotesi che l'acido quisqualico si comporti come agonista parziale a livello del recettore dell'acido cainico, e che quest'ultimo recettore possieda un sito di regolazione allosterica cui si lega l'acido quisqualico; esperimenti elettrofisiologici di "patch-clamp" hanno confermato ed esteso i dati biochimico-farmacologici. E' stata infine messa a punto una tecnica di HPLC per la determinazione di 18 aminoacidi a livello di poche picomoli in fluidi biologici, allo scopo di poter analizzare la liberazione di questi composti da parte di cellule sottoposte a stimoli vari.

Il diverso grado di iperattività locomotoria, in funzione del ceppo murino, dopo trattamento prenatale con fenobarbitale, è stato correlato con le modifiche di "uptake" di vari neurotrasmettitori. Si è inoltre dimostrato un andamento nonmonotonico, con picco a 2-3 settimane, della analgesia e depressione indotte da un agente GABA mimetico, il muscimolo, in vista dell'uso di tale tipo di "challenge" nella ulteriore caratterizzazione della sindrome da trattamento benzodiazepinico prenatale. Si è visto che a seguito di interazioni aggressive, l'aumento dell'NGF ipotalamico si accompagna a un aumento del relativo mRNA, e inoltre si verificano modificazioni di elementi del sistema immunitario (ad es. degranolazione dei mastociti). Inoltre l'analisi degli effetti dell'NGF, EGF e TGF sullo sviluppo ha confermato la possibilità di ottenere specifici profili sia di accelerazione sia di ritardo dei vari parametri somatici e neurocomportamentali. Di particolare rilievo è la conferma che l'NGF accelera la maturazione funzionale dei meccanismi regolatori colinergici, anticipando in misura assai notevole la comparsa dell'iperchinesia da scopolamina e potenziando la depressione scopolaminica del "suckling".

E' stato precisato un modello di analisi nonparametrica per dati politomici ordinali in disegni sperimentali complessi, cioè con vari tipi di fattori ad effetti fissi e ad effetti casuali. Confrontando diverse

vie per la riduzione a disegni più semplici, si è conciliata l'esigenza di minimizzare la perdita di informazione con quella di rientrare nei limiti dei test disponibili. Si è proseguito inoltre nell'applicazione di tecniche di analisi multidimensionale dei dati per la soluzione di questi problemi e di problemi di tipo epidemiologico.

Sottoprogetto 8 ("Epidemiologia delle malattie cardiovascolari e degenerative")

Il 1988 è servito a rifinire alcuni aspetti del sottoprogetto che erano rimasti incompleti negli anni precedenti.

Si è estesa la ricerca dei fattori di rischio di alcune malattie cardiovascolari e degenerative, della mortalità per tutte le cause e della speranza di vita. In particolare sono state fornite indicazioni di interesse sul ruolo delle variazioni nel tempo della pressione arteriosa quali predittori di eventi futuri e quello multipotenziale dei "patterns" dietetici (e specie del consumo di alcool) nei riguardi di varie patologie, mentre sono divenute disponibili indicazioni preliminari sull'epidemiologia della seleniemia.

Analisi metodologicamente complesse hanno confermato i risultati positivi del WHO European Multifactor Preventive Trial of Coronary Heart Disease e della sua sezione italiana, mentre progetti di trasferimento di tali acquisizioni sono in corso di sviluppo in almeno due aree.

La sperimentazione dei meccanismi di sorveglianza della mortalità in Italia e di alcune malattie cardiovascolari in aree pilota ha permesso di raffinare l'analisi fino al livello delle Unità Sanitarie Locali (nel primo caso) e di descrivere l'epidemiologia degli accidenti cerebrovascolari (nel secondo) documentandone soprattutto l'elevata letalità a breve termine.

Sempre in tema di sorveglianza la sperimentazione più che decennale della registrazione delle malformazioni congenite alla nascita ha dimostrato che il sistema è ormai potenzialmente trasferibile alla periferia.

I dati dei sistemi di sorveglianza hanno permesso lo sviluppo di modelli matematici utili per la stima della prognosi di alcune patologie come l'infarto miocardico e alcuni tumori.

Un'inchiesta sul funzionamento dei servizi di citoistopatologia ginecologica in Italia ha dimostrato gravi deficienze nella maggior parte dei centri che si occupano di questo problema.

Molte delle attività sopra descritte sono state svolte anche allo scopo di identificare temi di ricerca per i futuri progetti di Istituto.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

BONINCONTRO, A., MARIUTTI, G.

Influence of hyperthermia, pH and culturing conditions on the electrical parameters of Chinese hamster V79 cells.

Phys. Med. Biol. (1988) 33(5): 557-568.

COLACICCHI, S., INDOVINA, P.L., MOMO, F., SOTGIU, A.

Low-frequency three-dimensional ESR imaging of large samples.

J. Phys. E. (1988) 21: 910-913.

DI STASI, A.M.M., FORTE, T., GIORGI, M., GRIMALDI, P.

Interactions of skeletal proteins with red blood cell membrane.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 591-598.

EEC CONCERTED RESEARCH PROJECT

II. A protocol for *in vitro* proton relaxation studies.

Magn. Reson. Imaging (1988) 6(2): 179-184.

ECC CONCERTED RESEARCH PROJECT

IV. Protocols and test objects for the assessment of MRI equipment.

Magn. Reson. Imaging (1988) 6(2): 195-199.

ELIA, G., FERRANTINI, M., BELARDELLI, F., PROIETTI, E., GRESSER, I., AMICI, C., BENEDETTO, A.

Wheat germ agglutinin-binding proteins changes in highly malignant Friend leukemia cells metastasizing to the liver.

Clin. Exp. Metastasis (1988) 6(5): 347-362.

EREMENKO, T., DELFINI, C., CREMA, A., ALFANI, E., VOLPE, P.

Uncoupling of the DNA polymerase and methylase systems leads to hypomethylation of repair patches.

In: *Macromolecules in the functioning cell*. A. Castellani, C. Balduini, P. Volpe (Eds). Roma, CNR, 1988. pp. 37-41.

FERRANTINI, M., BENEDETTO, A., ELIA, G., AMICI, C., BELARDELLI, F.

Membrane changes during tumor progression. Host control of metastatic spread.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 159-170.

GRESSER, I., BELARDELLI, F., TAVERNIER, J., FIERIS, W., PODO, F., WOODROW, D., MOSS, J., PROIETTI, E.

Similarities and dissimilarities in the effects of tumor necrosis factor and interferon- α/β on transplantable tumors and on suckling mice.

In: *Tumor necrosis factor. Cachectin and related cytokines*. International conference on: "Tumor necrosis factor and related cytotoxines". Heidelberg, 1987. Bonavida *et al.* (Eds). Basel, Karger, 1988. pp. 165-170.

GUIDONI, L., IANZINI, F., ROSI, A., VITI, V.

Spectroscopic studies on the membrane lipids of mammalian cells.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 45-54.

HABETSWALLNER, D., PELOSI, E., BULGARINI, D., CAMAGNA, A., SAMOGGIA, P., MONTESORO, E., GIANNELLA, G., LAZZARO, D., ISACCHI, G., TESTA, U., PESCHLE, C.

Activation and proliferation of normal resting human T lymphocytes in serum-free culture: role of IL-4 and IL-6.

Immunology (1988) 65: 357-364.

INDOVINA, P.L., PALLIOLA, R., VITI, V.

Tomografia a risonanza magnetica nucleare.

In: *Enciclopedia medica italiana*. Firenze, USES Edizioni Scientifiche, 1988. Vol. 14, pp. 2418-2431.

INDOVINA, P.L., SANTINI, M.T.

Electron paramagnetic resonance studies of normal and pathological cells.

Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 33-44.

JENSEN, K.M., THOMSEN, C., PODO, F., HENRIKSEN, O.

First experience with a new test object for quality control of volume selective spectroscopy.

Eurospin Quarterly (1988) 16: 57-58. (Proceedings of the EEC COMAC-BME topical workshop on "Quantitation in NMR spectroscopy and its medical implications". Rome, June 16-17, 1988).

MITJAVILA, M.T., VINCI, G., VILLEVAL, J.L., KIEFFER, N., HENRI, A., TESTA, U., BRETON-GORIUS, J., VAINCHENKER, W.

Human platelet alpha granules contain a nonspecific inhibitor of megakaryocyte colony formation: its relationship to type β transforming growth factor (TGF- β).

J. Cell. Physiol. (1988) 134: 93-100.

PELOSI-TESTA, E., SAMOGGIA, P., GIANNELLA, G., MONTESORO, E., CARAVITA, T., SALVO, G., CAMAGNA, A., ISACCHI, G., TESTA, U., PESCHLE, C.

Mechanisms underlying T-lymphocyte activation: mitogen initiates and IL-2 amplifies the expression of transferrin receptors via intracellular iron level.

Immunology (1988) 64: 273-279.

PESCARMONA, M., DI CARLO, S., CALZECCHI-ONESTI, B., TOMASI, M.

Biological activities of cholera toxin covalently conjugated to liposomes.

In: *Bacterial protein toxins*. Fehrenbach *et al.* (Eds). Stuttgart, New York, Gustav Fischer, 1988. (Zentralblatt für Bakteriologie, Suppl. 17). pp. 307-308.

PETRINI, M., PELOSI-TESTA, E., QUARANTA, M.T., BOCCOLI, G., PETTI, S., GIANNELLA, G., CAMAGNA, A., ISACCHI, G., TESTA, U., PESCHLE, C.

Transferrin receptor and ferritin genes expression during *in vitro* monocyte-macrophages maturation.

Ligand Q. (1988) 7(2): 120-135. (Quaderno 11: Advances in biochemistry and physiology of iron metabolism).

PODO, F.

Tissue characterization by MRI: a multidisciplinary and multi-centre challenge today.

Magn. Reson. Imaging (1988) 6(2): 173-174.

PODO, F.

Tomografia NMR: valutazione tecnologica e caratterizzazione tessutale.

Not. Ist. Super. Sanità (1988) 1(2): 1-2.

PODO, F., CARPINELLI, G., DI VITO, M., FERRETTI, A., GIANNINI, M.

NMR spectroscopy at 9.4 tesla in tumor cells and tissues: a contribution towards tumor regression *in vivo* monitoring.

Eurospin Q. (1988) 16: 80-81. (Proceedings of the EEC COMAC-BME topical workshop on "Quantitation in NMR spectroscopy and its medical implications". Rome, June 16-17, 1988).

PODO, F., CARPINELLI, G., DI VITO, M., FERRETTI, A., GIANNINI, M.

Osservabilità dei processi metabolici e rapporto tra spettroscopia *in vitro* e *in vivo*.

In: *Risonanza magnetica: frontiere dell'imaging e prospettive della spettroscopia "in vivo"*. Genova, Istituto di Oncologia Clinica e Sperimentale dell'Università, 1988. (Corsi 1988 in tecnologie e biotecnologie biomediche avanzate, 2). pp. 61-66.

PODO, F., CARPINELLI, G., FERRETTI, A., DI VITO, M., SESTILI, P., PROIETTI, E., BELARDELLI, F.

NMR studies on alterations in the levels of phosphomonoesters and phosphodiesteres in murine tumors after *in vivo* administration of cytokines or anti-tumor drugs.

In: *Tumor diagnostik und therapie*. Proceedings of the Symposium on: "Position emission tomography and magnetic resonance in oncology". May 12-14, 1988. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1988. pp. 174-175.

PODO, F., CARPINELLI, G., PROIETTI, E., BELARDELLI, F.

NMR spectroscopy in tumors

In: *Proceedings of the Annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New Orleans, Louisiana, November 4-7, 1988. Part 1/4: Cardiology and imaging. Vol. 10. Edited by G. Harris and C. Walker. New York, IEEE Publishing Services, 1988. pp. 322-323.

PODO, F., ORR, J.S., BOVEE, W.M.M.J.

Tissue characterization by MRI and MRS: an international and multidisciplinary research programme.

In: *Proceedings of the Annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. New Orleans, Louisiana, November 4-7, 1988. Part 1/4: Cardiology and imaging. Vol. 10. Edited by G. Harris and C. Walker. New York, IEEE Publishing Services, 1988. pp. 307-308.

- PODO, F., ORR, J.S., SCHMIDT, K.H., BOVEE, W.M.M.J.
I. Introduction, objectives and activities. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community.
Magn. Reson. Imaging (1988) 6(2): 175-178.
- PROIETTI, E., BELARDELLI, F., CARPINELLI, G., DI VITO, M., WOODROW, D., MOSS, J., SESTILI, P., FIERIS, W., GRESSER, I., PODO, F.
Tumor necrosis factor α induces early morphologic and metabolic alterations in Friend leukemia cell tumors and fibrosarcomas in mice.
Int. J. Cancer (1988) 42: 582-591.
- ROSI, A., GUIDONI, L., LUCIANI, A.M., MARIUTTI, G., VITI, V.
RNA-lipid complexes released from the plasma membrane of human colon carcinoma cells.
Cancer Lett. (1988) 39: 153-160.
- SANTINI, M.T., BONINCONTRO, A., CAMETTI, C., INDOVINA, P.L.
Cesium ions delay membrane fusion of chick embryo myoblasts *in vitro*: a conductivity study.
Biochim. Biophys. Acta (1988) 945: 56-64.
- SANTINI, M.T., INDOVINA, P.L., HAUSMAN, R.E.
Prostaglandin dependence of membrane order changes during myogenesis *in vitro*.
Biochim. Biophys. Acta (1988) 938: 489-492.
- TESTA, U., FERBUS, D., GABBIANELLI, M., PASCUCCI, B., BOCCOLI, G., LOUACHE, F., THANG, M.N.
Effect of endogenous and exogenous interferons on the differentiation of human monocyte cell line U937.
Cancer Res. (1988) 48: 82-88.
- TESTA, U., PESCHLE, C.
Regulation of the expression of transferrin receptors in mitogen-activated human T lymphocytes.
EOS - J. Immunol. Immunopharmacol. (1988) 8(1): 118-120.
- VACCARO, A.M., CIAFFONI, F., MANDARA, I., SUZUKI, K.
Presence of activator proteins for the enzymatic degradation of glucosylceramide in several human tissues.
Clin. Chim. Acta (1988) 172: 323-334.
- VACCARO, A.M., MUSCILLO, M., SALVIOLI, R., TATTI, M., GALLOZZI, E.
The role of a new glucosylceramidase activator protein in the binding of the enzyme to its natural substrate.
In: *Lipid storage disorders: biological and medical aspects*. R. Salvayre, L. Douste-Blazy, S. Gatt (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation, 1988 (NATO ASI Series A: Life Sciences, 50). pp. 347-352.
- VESTRI, R., CREMA, A., TESTA, A., LOSTIA, O.
Kinetics of the Hb A to Hb C switch and erythropoietin plasma levels in sheep.
Anim. Genet. (1988) 19: 257-266.

Sottoprogetto 2:

- ARANCIA, G., DONELLI, G.
Surface features of human lymphocytes.
EOS - J. Immunol. Immunopharmacol. (1988) 8(1): 96-102.

- ARANCIA, G., TROVALUSCI, P., MALORNI, W., DONELLI, G.
Comparative freeze-fracture study between normal and leukemic lymphocyte plasma membrane.
EOS - J. Immunol. Immunopharmacol. (1988) 8(1): 103-108.
- AUSIELLO, C.M., MALECI, A., SPAGNOLI, G.C., ANTONELLI, G., CASSONE, A.
Cell-mediated cytotoxicity in glioma-bearing patients: differential responses of peripheral blood mononuclear cells to stimulation with interleukin-2 and microbial antigen.
J. Neuro-Oncol. (1988) 6: 329-338.
- COLLOTTI, C., GENTILI, G., PINI, C., WIRZ, M., ROSMINI, F., PASQUINI, P.
Messa a punto di un metodo immunoenzimatico (ELISA) per la misura dell'antitossina tetanica e sue applicazioni pratiche.
In: *CNR - Progetto finalizzato Controllo delle Malattie da Infezione. Atti della Riunione plenaria delle Unità Operative.* Pavia, 9-11 giugno 1986. F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri (Eds). Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 159-164.
- GENTILI, G., WIRZ, M., COLLOTTI, C., VICARI, G.
Anticorpi anti-HIV e anti-HTLV-I in preparazioni commerciali di immunoglobuline. Metodi di rilevamento e significato.
Immunol. Clin. (1988) 7(4): 209-212.
- LUZZATI, A.L., GIACOMINI, E., FRUGONI, P.
Antibody response *in vitro* of human peripheral blood lymphocytes: application of a limiting dilution method.
In: *Lymphocyte activation and differentiation.* J.C. Mani, J. Domand (Eds). Berlin, New York, Walter de Gruyter & Co., 1988. pp. 581-584.
- LUZZATI, A.L., GIACOMINI, E., FRUGONI, P.
A two-stage culture system for the induction of antibody-forming cell clones in cultures of normal human blood lymphocytes.
J. Immunol. Methods (1988) 109: 123-129.
- MALECI, A., AUSIELLO, C.M., GAGLIARDI, F.M., GUIDETTI, B., CASSONE, A.
The response of peripheral blood mononuclear cells of glioma-bearing patients to stimulation with microbial antigen and IL-2: proliferation and IFN-gamma production.
Acta Neurochir. (1988) 43(Suppl.): 130-134.
- MOLINARI, A., DONELLI, G.
Structure and physiopathology of human eosinophils.
EOS - J. Immunol. Immunopharmacol. (1988) 8(1): 25-32.
- MOLINARI, A., ROSATI, F., DONELLI, G., DI FABIO, S., SORICE, F., DE SIMONE, C.
Expression of receptor for C3b and IgG-Fc in human eosinophil subpopulations.
EOS - J. Immunol. Immunopharmacol. (1988) 8(1): 42-46.
- SIRIANNI, M.C., SODDU, S., MALORNI, W., ARANCIA, G., AIUTI, F.
Mechanism of defective natural killer cell activity in patients with AIDS is associated with defective distribution of tubulin.
J. Immunol. (1988) 140(8): 2565-2568.

Sottoprogetto 3:

- CAPPABIANCA, M.P., SALVATI, A.M., D'ONOFRIO, G., ARGOLAS, A., QUARANTELLI, M., MARSILI, G.
Stabilità dei parametri emocitometrici determinati con il Coulter Counter S-Plus STKR.
Biochim. Clin. (1988) 12: 565-570.

CARTA SORCINI, M., DIODATO, A., FAZZINI, C., SABINI, G., CARTA, S., GRANDOLFO, M.E., GUIDI, M., VASTA, M., LOCATELLI DE MAESTRI, J., DONATI, L., ROMAGNOLI, C., LUCIANO, R., BOURDOUX, P., DELANGE, F.

Influence of environmental iodine deficiency on neonatal thyroid screening results.
J. Endocrinol. Invest. (1988) 11(4): 309-312.

CORNELL, H.J., AURICCHIO, R.S., DE RITIS, G., DE VINCENZI, M., MAIURI, L., RAIA, V., SILANO, V.

Intestinal mucosa of coeliacs in remission is unable to abolish toxicity of gliadin peptides on *in vitro* developing fetal rat intestine and cultured atrophic celiac mucosa.
Pediatr. Res. (1988) 24(2): 233-237.

DE STEFANO, V., LEONE, G., FERRELLI, R., HASSAN, H.J., MACIOCE, G., BIZZI, B.

Factor X Roma: a congenital factor X variant defective at different degrees in the intrinsic and the extrinsic activation.
Br. J. Haematol. (1988) 69: 387-391.

DORE, F., OGGIANO, L., PIRASTU, M., PISTIDDA, P., GIUSO, L., ROSATELLI, C., MASSA, A., CAO, A., LONGINOTTI, M.

La beta-talassemia "silente" in Sardegna.
In: *Attualità in ematologia*. Atti del 31. Congresso nazionale della Società Italiana di Ematologia. Genova, 4-8 ottobre 1987. Bologna, Monduzzi Editore, 1987. pp. 647-650. (Pervenuta nel 1988).

HASSAN, H.J., GUERRIERO, R., CHELUCCI, C., LEONARDI, A., MATTIA, G., LEONE, G., MARIANI, G., MANNUCCI, P.M., PESCHLE, C.

Multiple polymorphic sites in factor X locus.
Blood (1988) 71(5): 1353-1356.

SALVATI, A.M., BERTI, P., CAPPABIANCA, M.P., CASINI, C., DE PHILIPPIS, C., D'ONOFRIO, G., MARSILI, G., TENTORI, L., ZINI, G.

Protocollo per la valutazione di emocitometri con analisi differenziale dei leucociti.
Biochim. Clin. (1988) 12: 727-737.

SORCINI CARTA, M., GRANDOLFO, M.E., DIODATO, A., FAZZINI, C., GILARDI, E., TIMPERI, F., CARTA, S.

Results of interlaboratories quality control program for congenital hypothyroidism screening in Italy.
G. Ital. Chim. Clin. (1988) 13(3): 199-206.

VACCARO, A.M., CIAFFONI, F., MANDARA, I., SUZUKI, K.

Presence of activator proteins for the enzymatic degradation of glucosylceramide in several human tissues.
Clin. Chim. Acta (1988) 172: 323-334.

VACCARO, A.M., MUSCILLO, M., SALVIOLI, R., TATTI, M., GALLOZZI, E.

The role of a new glucosylceramidase activator protein in the binding of the enzyme to its natural substrate.
In: *Lipid storage disorders: biological and medical aspects*. R. Salvayre, L. Douste-Blazy, S. Gatt (Eds). New York, Plenum Press. 1988. (NATO ASI Series A: Life Sciences, 50). pp. 347-352.

Sottoprogetto 4:

BAGOLINI, B., PORCIATTI, V., FALSINI, B., SCALIA, G., NERONI, M., MORETTI, G.

Macular electroretinogram as a function of age of subjects.
Doc. Ophthalmol. (1988) 70: 37-43.

- CAIAZZA, S.
Usi alternativi dei sostituti ematici perfluorati.
La Trasfusione di Sangue (1988) 33(1): 21-34.
- CAIAZZA, S., FANIZZA, C., FERRARI, M.
Ultrastructural aspects and clinical implications of PFC/non-phagocytic cell interactions.
Biomat. Artif. Cells Artif. Organs (1988) 16(1/3): 485-493.
- CONFALONI, A.M., D'URSO, D., SALVATI, S., SERLUPI CRESCENZI, G.
Dietary lipids and pathology of nervous system membranes.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(1): 171-178.
- MALAGUTI ALIBERTI, L., SEVERINI, G.
Indicatori biochimici precoci di danno renale.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 305-312.
- MALAGUTI ALIBERTI, L., SEVERINI, G.
Il problema dei sieri di controllo in enzimologia clinica: analisi di alcuni sieri di controllo commerciali nella determinazione dell'alanina aminotransferasi.
Progr. Med. Lab. (1988) 2(3): 203-207.
- MARTINO, R., VULLO, C., SALSINI, G., VELUSSI, C., SAMOGGIA, P., KONISHI DE TOFFOLI, G., SANTINELLO, G., SALVO, G.
Rheologic behavior of thalassemic blood and clinical implications.
March of Dimes Birth Defects Foundation: Original Article Series (1988) 23(5A): 231-237.
- MASELLA, R., CANTAFORA, A.
Determination of phospholipids in biological samples by an improved densitometric method on thin-layer chromatograms.
Clin. Chim. Acta (1988) 176: 63-70.
- PORCIATTI, V., FALSINI, B., SCALIA, G., FADDA, A., FONTANESI, G.
The pattern electroretinogram by skin electrodes: effect of spatial frequency and age.
Doc. Ophthalmol. (1988) 70: 117-122.
- SEVERINI, G., MALAGUTI ALIBERTI, L., DI GIROLAMO, M.
N-acetyl- β -glucosaminidase isoenzymes in serum and urine by patients with diabetes mellitus.
Clin. Chem. (1988) 34(12): 2430-2432.
- Sottoprogetto 6:**
- CAIAZZA, S., FANIZZA, C., MAZZIOTTI, I., PINTUCCI, S., TOMAINO, M.A.
Light and scanning electron microscopy evaluation of the Dacron felt as the haptic part of an improved keratoprosthesis. An *in vitro* and *in vivo* study.
Clin. Mater. (1988) 3: 33-40.
- CAIAZZA, S., GIANGRANDE, A., CANTU', P., CASTIGLIONI, A., PAOLETTI, L., DONELLI, G.
Particle migration from haemodialysis circuit: electron microscopy and microprobe analysis.
Biomat. Artif. Cells Artif. Organs (1988) 16(4): 721-729.
- CAPPOZZO, A., GAZZANI, F.
Biomeccanica del movimento umano. 4. La dinamometria nell'analisi del movimento.
Aleticastudi (1988) 19(3/4): 265-284.
- PINTUCCI, S., CAIAZZA, S., FANIZZA, C., MAZZIOTTI, I., TOMAINO, M.A.
Osservazioni *in vivo* e *in vitro* sull'integrazione biologica delle cheratoprotesi di Pintucci.
In: *Atti del 67. Congresso della Società Oftalmologica Italiana*. Roma, 26-29 novembre 1987. G. Scuderi et al. (Eds). Bologna, Nuova Casa Editrice L. Cappelli, 1988. pp. 451-455.

Sottoprogetto 7:

- ALLEVA, E., D'UDINE, B.
Early learning capability in rodents: a review (*Rattus norvegicus* and *Mus musculus*).
Int. J. Comp. Psychol. (1988) 1: 107-125.
- ALOISI, F., AGRESTI, C., D'URSO, D., LEVI, G.
Differentiation of bipotential glial precursors into oligodendrocytes is promoted by interaction with type-1 astrocytes in cerebellar cultures.
Proc. Natl Acad. Sci. USA (1988) 85: 6167-6171.
- ALOISI, F., AGRESTI, C., LEVI, G.
Establishment, characterization, and evolution of cultures enriched in type-2 astrocytes.
J. Neurosci. Res. (1988) 21: 188-198.
- BALAZS, R., GALLO, V., KINGSBURY, A.
Effect of depolarization on the maturation of cerebellar granule cells in culture.
Dev. Brain Res. (1988) 40: 269-276.
- BALASZ, R., JØRGENSEN, O.S., HACK, N., GALLO, V., KINGSBURY, A., COTMAN, C.
Role of excitatory amino acids in the development of cerebellar granule neurons.
In: *Amino acid availability and brain function in health and disease*. G. Huether (Ed.). Berlin, Springer Verlag, 1988. (NATO ASI Series H, 20). pp. 441-448.
- BIGNAMI, G.
Pharmacology and anxiety: inadequacies of current experimental approaches and working models.
Pharmacol. Biochem. Behav. (1988) 29: 771-774.
- BIGNAMI, G.
To go or not to go in aversive paradigms: preparedness and other questions.
In: *Aversion, avoidance, and anxiety. Perspectives on aversively motivated behavior*. T. Archer, L.G. Nilsson (Eds). Hillsdale, New Jersey (USA), Erlbaum, 1988. pp. 343-370.
- CALAMANDREI, G., CIRULLI, F., ALLEVA, E., ALOE, L.
Nerve growth factor does not ameliorate the infantile forgetting syndrome of neonatal mice.
Monitore Zool. Ital. (1988) 22: 235-243.
- CARETTA, Q., MACCHIARELLI, A., MARTUSCELLI, E., MECO, M., DE NARDO, D., CHIAROTTI, F., ACCONCIA, M.C., ALESSANDRI, N., GUARRACINI, L., CAPUTO, V., MARINO, B.
Variazioni della funzione ventricolare sinistra negli interventi di rivascolarizzazione miocardica in assenza di infarto perioperatorio.
In: *Atti del 5. Simposio nazionale Cuore e anestesia*. Roma, 17-19 novembre 1988. Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 41-44.
- CHIAROTTI, F.
Analisi non parametrica di dati politomici: una applicazione a dati sullo sviluppo neurocomportamentale del topo.
In: *Atti della 34. Riunione scientifica della Società Italiana di Statistica*. Siena, 27-30 aprile 1988. Società Italiana di Statistica (Ed.). Siena, Nuova Immagine Editrice, 1988. pp. 61-68.
- CHIAROTTI, F., LAURO, N.C., MENNITI-IPPOLITO, F.
Routinely collected mortality data and cancer geography: a multidimensional statistical analysis.
In: *System science in health care. 3. The major health care problems. Proceedings of the 4. International conference of ISSHC*. Lyon (France), July 4-8, 1988. G. Duru et al. (Eds). Paris, Masson, 1988. pp. 129-132.

- GALLO, V., GIOVANNINI, C., LEVI, G.
Regulation of neurotransmitter amino acid fluxes by excitatory amino acid receptors in different neural cell types in culture.
In: *Amino acid availability and brain function in health and disease*. G. Huether (Ed.). Berlin, Springer Verlag, 1988. (NATO ASI Series H, 20). pp. 215-224.
- KINGSBURY, A., GALLO, V., BALAZS, R.
Stimulus-coupled release of amino acids from cerebellar granule cells in culture.
Brain Res. (1988) 448: 46-52.
- LAVIOLA, G.
Ontogenesi della modulazione GABAergica sull'attività locomotoria e la reattività al dolore nel topo.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(4): 559-562.
- LAVIOLA, G., RENNA, G., BIGNAMI G., CUOMO, V.
Ontogenetic and pharmacological dissociation of various components of locomotor activity and habituation in the rat.
Int. J. Dev. Neurosci. (1988) 6(5): 431-438.
- LEVI, G., ALOISI, F., GALLO, V., AGRESTI, C.
Differentiation of glial precursors in cerebellar primary cultures.
In: *Neural development and regeneration. Cellular and molecular aspects*. A. Gorio *et al.* (Eds). Berlin, Springer Verlag, 1988. (NATO ASI Series H, 22). pp. 31-41.
- LEVI, G., GALLO, V., GIOVANNINI, C., SUERGIU, R.
Modulation of glutamate and GABA release by excitatory amino acid receptor agonists in cultured cerebellar cells.
In: *Modulation of synaptic transmission and plasticity in nervous systems*. G. Hertting, H.C. Spatz (Eds). Berlin, Springer Verlag, 1988. (NATO ASI Series H, 19). pp. 25-37.
- MACRI, A., ALLEVA, E.
Utilità e limiti della sperimentazione animale.
In: *La professionalità degli operatori nella "animal care": esigenze e prospettive*. 1. Giornata di studio del Gruppo Italiano di Scienze dell'Animale da Laboratorio. Roma, 27 novembre 1987. Milano, Balzarini, 1988. pp. 85-96.
- MERCANTI, C.A., CARETTA, Q., ACCONCIA, M.C., GASPARDONE, A., DE NARDO, D., AMBROSINI, M., CHIAROTTI, F., CAPUTO, V., MARINO, B.
Ruolo della scintigrafia cardiaca con 99 mTc-pirofosfato nella diagnosi dell'infarto perioperatorio negli interventi di rivascularizzazione miocardica.
Cardiologia (1988) 33(10): 927-930.
- PETRUCCI, T.C., MOOSEKER, M.S., MORROW, J.S.
A domain of Synapsin I involved with actin bundling shares immunologic cross-reactivity with villin.
J. Cell. Biochem. (1988) 36: 25-35.

Sottoprogetto 8:

- AMBROSIO, G.B., TASSO, S., ZAMBONI, S., VETTORI, M.P., PAESOTTO, F., PIGATO, R., D'ESTE, D., PAGNAN, A., PICCOLO, E., MENOTTI, A.
Distribuzioni, medie e correlazioni di alcuni fattori di rischio coronarico in una popolazione del Veneto.
G. Ital. Cardiol. (1988) 18: 369-377.
- CAPOCACCIA, R.
Le elaborazioni periodiche dei dati di mortalità a livello nazionale.
In: *Atti del 4. Convegno nazionale sugli studi di mortalità*. Firenze, 12-14 ottobre 1988. Comune di Firenze - Assessorato alla Sanità, Provincia di Firenze - Assessorato alla Sanità,

Regione Toscana - Giunta regionale Osservatorio Epidemiologico, Comitato Italiano per gli Studi di Mortalità (CISM) (Eds). Firenze, Litografia della Giunta Regionale, 1988. pp. 25-31.

CAPOCACCIA, R., FARCHI, G.

Mortality from liver cirrhosis in Italy: proportion associated with consumption of alcohol.
J. Clin. Epidemiol. (1988) 41(4): 347-357.

DOLARA, A., CAMERINI, F., MENOTTI, A., THIENE, G.

Primary pulmonary hypertension: an Italian multicenter study. A retrospective epidemiological survey in the period 1975-1985.
G. Ital. Cardiol. (1988) 18: 115-120.

EGIDI, V., GOLINI, A., CAPOCACCIA, R., VERDECCHIA, A.

Un modèle d'évaluation de l'état de santé de la population à partir de mesures de la mortalité: le cas du cancer.

In: *Mesure et analyse de la mortalité. Nouvelle approches.* J. Vallin, S. D'Souza, A. Palloni (Eds). Institut National d'Études Démographiques, Union Internationale pour l'Étude Scientifique de la Population, Presse Universitaires de France, 1988. (Travaux et Documents, 119). pp. 425-442.

ERICA RESEARCH GROUP

The CHD risk-map of Europe. The 1st report of the WHO-ERICA Project.
Eur. Heart J. (1988) 9(Suppl 1): 1-36.

FARCHI, G.

Abitudini e stili di vita in relazione alla mortalità generale e per causa.

In: *Atti del 4. Convegno nazionale sugli studi di mortalità.* Firenze, 12-14 ottobre 1988. Comune di Firenze - Assessorato alla Sanità, Provincia di Firenze - Assessorato alla Sanità, Regione Toscana - Giunta regionale Osservatorio Epidemiologico, Comitato Italiano per gli Studi di Mortalità (CISM) (Eds). Firenze, Litografia della Giunta Regionale, 1988. pp. 91-97.

FARCHI, G.

Modelli matematici di predizione.

In: *Epidemiology of atherosclerosis. Satellite meeting. 8. International symposium on Atherosclerosis.* Porto Cervo, (Italy), October 14-15, 1988. S. Muntoni *et al.* (Eds). Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 141-147.

GAMBELLI, G., MILAZZOTTO, F., MENOTTI, A., AMICI, E.

Le dimensioni del fenomeno morte improvvisa nello sport e al di fuori dello sport.

In: *Il punto su cuore e sport.* P.F. Fazzini, G. Gambelli (Eds). Firenze, OIC Medical Press, 1988. pp. 217-223.

GIAMPAOLI, S., MENOTTI, A., CANNATELLI, P., CESANA, G.C., FERRARIO, M., FORTE, E., MAIETTA, A., RIGHETTI, G.

Mortality and coronary events in two Italian Monica areas: Area Latina and Area Brianza.
Acta Med. Scand. (1988) 728(Suppl.): 67-72.

ISTITUTO CENTRALE DI STATISTICA - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Mortalità per causa e Unità Sanitaria Locale 1980-1982. Roma, ISTAT, 1988. 750 p.

MARIOTTI, S., FARCHI, G., MENOTTI, A., FIDANZA, F.

Diet and 20-year mortality from specific causes.

In: *Proceedings of the 4. International conference of the International Society for System Science in Health Care.* Lyon (France), July 4-8, 1988. G. Duru *et al.* (Eds). Paris, Masson, 1988. pp. 267-268.

MASTROIACOVO, P., SPAGNOLO, A., MARNI, E., MEAZZA, L., BERTOLLINI, R., SEGNI, G.

Birth defects in the Seveso Area after TCDD contamination.

JAMA (1988) 259(11): 1668-1672.

MENOTTI, A.

Epidemiological aspects of malnutrition in industrial societies.
Bibl. Nutr. Dieta (1988) 42: 110-117.

MENOTTI, A.

Overall risk reduction from hypertension as aim.
In: *National blood pressure program. Epidemiology and prevention of hypertension*. U. Laaser, L. Wilhelmssen (Eds). Frankfurt, PMI Verlag, 1988. pp. 58-61.

MENOTTI, A.

Prevenzione dell'ischemia cardiaca. Chi è il responsabile?
In: *Aterosclerosi oggi*. B. Marino, R.J. Cleveland, F. Finocchio Thorel (Eds). Roma, Editrice Nagard, 1988. pp. 71-75.

MENOTTI, A.

La prevenzione primaria della cardiopatia coronarica.
In: *Prevenzione e diagnosi precoce in medicina e chirurgia*. Atti della 33. Settimana medica degli ospedali. Montecatini Terme, 3-5 giugno 1988. R. Celentano, M. Gregorj, G. Di Giacomo (Eds). Roma, Acta Medica Edizioni e Congressi, 1988. pp. 51-56.

MENOTTI, A., AMICI, E., MILAZZOTTO, F., BELLOTTI, P., GAMBELLI, G.

Storia naturale dell'atleta. Indagini su ex nazionali di atletica leggera.
In: *Il punto su cuore e sport*. P.F. Fazzini, G. Gambelli (Eds). Firenze, OIC Medical Press, 1988. pp. 235-256.

MENOTTI, A., GIAMPAOLI, S., PASQUALI, M., SECCARECCIA, F., STUART, K.

Prognosis of lean and fat hypertensives.
Cardiology (1988) 75: 448-457.

MENOTTI, A., KEYS, A., ARAVANIS, C., NEDELJKOVIC, S., SECCARECCIA, F.

Hypertension and atherosclerosis: epidemiological aspects. The experience from Southern Europe.
In: *Hypertension and atherosclerosis*. Satellite meeting. 8. International symposium on Atherosclerosis. Florence (Italy), October 7-8, 1988. Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 53-58.

MENOTTI, A., KEYS, A., NISSINEN, A., KROMHOUT, D., SECCARECCIA, F.

The Seven Countries Study. 25 year experience in three countries.
In: *Epidemiology of atherosclerosis*. Satellite meeting. 8. International symposium of Atherosclerosis. Porto Cervo (Italy), October 14-15, 1988. S. Muntoni, F.H. Epstein, G. Lamm (Eds). Roma, CIC Edizioni Internazionali, 1988. pp. 19-25.

MENOTTI, A., MARIOTTI, S., SECCARECCIA, S., GIAMPAOLI, S.

The 25 year estimated probability of death from some specific causes as a function of twelve risk factors in middle-aged men.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(1): 60-67.

MENOTTI, A., SECCARECCIA, F.

Cardiovascular risk factors predicting all causes of death in an occupational population sample.
Int. J. Epidemiol. (1988) 17(4): 773-778.

MENOTTI, A., SECCARECCIA, F.

I fattori di rischio coronarico in relazione alle disparità socio-economiche.
In: *Conoscere e curare il cuore '88*. Atti del 5. Simposio del Centro per la Lotta contro l'Infarto. Firenze, 18-20 marzo 1988. P.L. Prati (Ed.). Edizioni Ciba-Geigy, 1988. pp. 363-369.

MENOTTI, A., SECCARECCIA, F., PRATI, P.L.

Infarto '39. Utilità e limiti di un programma di prevenzione.
G. Riabil. (1988) 4(3): 219-226.

- MORISI, G., PATRIARCA, M., MENOTTI, A.
Improved determination of selenium in serum by Zeeman atomic absorption spectrometry.
Clin. Chem. (1988) 34(1): 127-130.
- PUDDU, P.E., JOUVE, R., MARIOTTI, S., GIAMPAOLI, S., LANTI, M., REALE, A., MENOTTI, A.
Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the Seven Countries Study: emphasis of the cubic root Fridericia's equation.
J. Electrocardiol. (1988) 21(3): 219-229.
- THE ROME GROUP FOR EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF CHOLELITHIASIS (GREPCO)
The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men.
Hepatology (1988) 8(4): 904-906.
- THE ROME GROUP FOR EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF CHOLELITHIASIS (GREPCO)
The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease.
Hepatology (1988) 8(4): 907-913.
- SECCARECCIA, F., LANTI, M., PUDDU, P.E., MENOTTI, A.
Il destino del soggetto iperteso in 5-10 anni di follow-up: pressione arteriosa normale o ipertensione?
Cardiologia (1988) 33(6): 607-611.
- SPAGNOLO, A., PETRELLI, G., SIEPI, G., MASTROIACOVO, P.
Correlazione tra la frequenza di malformazioni congenite ed il consumo di pesticidi in Italia.
Acta Paediatr. Lat. (1988) 41(Suppl. 3): 861-865.
- SPAGNOLO, A., TORSSELLO, S., MORISI, G., PETROZZI, E., ANTONINI, R., RICCI, G., URBINATI, G.C., MENOTTI, A.
Serum thiocyanate levels as an objective measure of smoking habits in epidemiological studies.
Eur. J. Epidemiol. (1988) 4(2): 206-211.
- VERDECCHIA, A.
Uso dei dati di mortalità per le stime d'incidenza.
In: *Atti del 4. Convegno nazionale sugli studi di mortalità*. Firenze, 12-14 ottobre 1988. Comune di Firenze - Assessorato alla Sanità, Provincia di Firenze - Assessorato alla Sanità, Regione Toscana - Giunta regionale Osservatorio Epidemiologico, Comitato Italiano per gli Studi di Mortalità (CISM) (Eds). Firenze, Litografia della Giunta Regionale, 1988. pp. 143-149.
- VERDECCHIA, A., EGIDI, V., HANAU, C.
Evaluation of cancer morbidity trends and their effect on the economy.
In: *Proceedings of the 4. International conference of the International Society for System Science in Health Care*. Lyon (France), July 4-8, 1988. G. Duru et al. (Eds). Paris, Masson, 1988. pp. 73-76.
- THE WHO MONICA PROJECT
Geographical variation in the major risk factors of coronary heart-disease in men and women aged 35-64 years.
World Health Stat. Q. (1988) 41(3/4): 115-140.
- WHO MONICA PROJECT PRINCIPAL INVESTIGATORS
The World Health Organization Monica Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration.
J. Clin. Epidemiol. (1988) 41(2): 105-114.

Progetto AMBIENTE

Il Progetto ha sviluppato attività di ricerca articolate in undici sottoprogetti (Antiparassitari, Cessioni ed elementi in tracce, Epidemiologia ambientale, Fibre e polveri minerali, Genotossicità, Meccanismi di tossicità, Qualità dell'aria, Radiazioni ionizzanti, Radiazioni non ionizzanti, Solventi, Ecotossicità) e tre programmi d'azione (Sostanze chimiche, Impatto ambientale, Monitoraggio di sostanze tossiche in acqua potabile) per un totale di 69 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1 ("Antiparassitari")

Nell'ambito delle indagini sulla contaminazione degli alimenti sono state realizzate specifiche ricerche conoscitive sulla presenza di composti antigermoglio in patate del commercio e sono stati ricavati dati sulla ripartizione dei composti tra parte edibile e no; altra sperimentazione ha riguardato l'entità della presenza nel latte di residui di un acaricida utilizzato per il controllo degli ectoparassiti in animali da reddito.

Inoltre sono stati raccolti e valutati i dati dei controlli effettuati dagli organi di vigilanza periferica sulla contaminazione alimentare ad opera di antiparassitari negli anni 1983-1985 (10.000 determinazioni, su circa 2.000 campioni).

Sono continuate le ricerche sulla contaminazione del latte materno da parte di composti del gruppo DDT e di policlorobifenili (PCB), con risultati che hanno confermato una diminuzione, per il gruppo DDT, del livello di tale contaminazione ed una minore presenza dei valori più alti; valori più stabili sono stati riscontrati per i PCB.

Sono stati definiti i livelli della presenza di impurezze tossicologicamente significative in prodotti antiparassitari (etilentiourea - ETU) negli etilenebisdiocarbammati (EBDC); DDT nel dicofol.

E' stato avviato uno studio prospettico della mortalità in una coorte di popolazione agricola con lo scopo di ricostruire l'esposizione pregressa a sostanze usate in agricoltura e mettere in evidenza eventuali relazioni tra queste e le cause di mortalità.

Nell'ambito degli studi sugli effetti biochimici degli antiparassitari, ed in particolare sui meccanismi di azione dei composti organofosforici, è stato dimostrato un diverso andamento temporale tra le colinesterasi (ChE) cerebrali materne e tra quelle fetali durante intossicazione acuta da diisopropil fluorofosfato (DFP) nelle ratte gravide. I dati indicano un importante significato funzionale delle forme molecolari nei meccanismi di tossicità.

Lo studio degli effetti del DFP *in vivo* sulle attività microsomiali epatiche ha messo in evidenza che aminopirina demetilasi, anilina idrossilasi e citocromo P-450 sono notevolmente più ridotte nei ratti Fischer 344 rispetto ai Wistar. I dati indicano la diversa sensibilità dei ratti al DFP che dipende dal genotipo.

Sottoprogetto 2 ("Cessioni ed elementi in tracce")

L'attività relativa allo studio del rischio per la salute pubblica derivante dal potenziale effetto contaminante di materiali ed oggetti destinati al contatto con alimenti e articoli di uso biomedico ha riguardato la definizione dei metodi analitici per la determinazione della eventuale migrazione di monomeri dal PET, lo studio del comportamento di alcune materie plastiche sotto l'azione delle microonde, la messa a punto di un programma di studio sulla degradazione nell'ambiente di materie plastiche tradizionali e di quelle definite fotobiodegradabili e la verifica della reale cessione di alluminio direttamente in alimenti rappresentativi.

Nell'ambito dei materiali per uso biomedico, è stata studiata la presenza di organoalogenati nelle soluzioni perfusionali e la presenza di tracce di idrocarburi in chiusure in materiale elastomero; inoltre è stata realizzata una ricerca sui profilattici allo scopo di definire le norme tecniche per l'inclusione nelle categorie dei presidi medico-chirurgici ed un'indagine per verificare l'entità dei residui dei solventi in alcuni farmaci confezionati in "blisters".

Nell'ambito della produzione di giocattoli per la prima infanzia, è stato avviato un piano sistematico per la ricerca di metalli pesanti dopo contatto con soluzione simulante la saliva, di plasificanti e di tracce di solventi; inoltre è stata studiata la stabilità dei coloranti e verificata la loro appartenenza alla categoria dei coloranti per alimenti.

E' stata valutata la correlazione tra istomorfometria quantitativa del tessuto osseo e contenuto di alluminio in 27 pazienti dializzati aventi un quadro clinico di iperparatiroidismo secondario (iPTHs) e 18

pazienti aventi un quadro di lesioni miste. I risultati indicano che nell'osteodistrofia dialitica con quadro prevalente di iPTHs, l'ormone favorisce l'accumulo dell'elemento nel tessuto osseo. La correlazione positiva riscontrata tra Al osseo ed Al serico dopo infusione di Desferal è indice di una prevalente deposizione ossea di Al. Alcuni fattori che influenzano il metabolismo degli ioni bivalenti nel soggetto uremico in emodialisi sono stati confrontati con il trattamento CAPD (Applicazione della Dialisi Peritoneale) il quale sembra ridurre l'incidenza e la severità della osteodistrofia renale. I risultati definitivi di un esperimento animale hanno mostrato che l'alluminio da solo non induce osteomalacia nei ratti normali e che il PTH (ormone paratiroideo) favorisce l'accumulo di Al nel tessuto osseo e l'incremento del tessuto osteoide. La riduzione significativa del numero di osteoclasti suggerisce che l'alluminio può inibire la loro formazione.

Sono state ulteriormente esaminate le capacità analitiche e le applicazioni pratiche della sorgente di emissione ed eccitazione a catodo cavo potenziata con campo di microonde a 2.450 MHz. Uno dei vantaggi principali del prototipo realizzato consiste nella possibilità di far avvenire in modo indipendente e controllabile i due processi del trasporto degli analiti nella fase gassosa e della loro successiva eccitazione. L'aumento del potere di rivelabilità risulta compreso tra uno e due ordini di grandezza. In particolare questa tecnica è stata impiegata per la quantizzazione di elementi come Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Mg, Mn, P, Pt, Se, Zn in siero, urine e capelli umani previa mineralizzazione dei campioni in forno a microonde. Allo stato attuale è ragionevole supporre che la sorgente a catodo cavo potenziato costituisca una valida alternativa ad altri metodi spettroscopici più diffusi e consolidati.

Sono stati approfonditi gli aspetti farmacocinetici inerenti alla somministrazione di farmaci antitumorali a base di Pt, in particolare Cisplatino. A tale scopo il trattamento con Cisplatino, per infusione ad alte dosi (40 mg/ml al giorno per 5 giorni) e per più cicli, ha riguardato 14 soggetti (10 mesi - 13 anni) affetti da tumori maligni solidi. Sono state stimate le emivite del Pt totale e libero sull'arco di 9 giorni a partire dall'inizio del trattamento. L'escrezione urinaria è stata invece seguita per 12 giorni. E' stato accertato che cicli successivi portano ad un progressivo aumento nei livelli dell'elemento e quindi dell'esposizione dei tessuti all'azione citotossica del farmaco. Ciò comporta il manifestarsi di una tossicità collaterale crescente che pone limiti pratici al numero di trattamenti effettuabili. Sono state infine proseguite le esperienze relative all'associazione tra chemioterapia con tali prodotti ed il trattamento in ipertermia.

L'attività svolta nell'ambito del controllo di qualità interlaboratoriale per la determinazione del piombo e del cadmio nel sangue ha comportato il proseguimento (per il quinto anno consecutivo) del controllo di qualità per la determinazione del piombo e del cadmio e (per il terzo anno consecutivo) del controllo di qualità per la determinazione dell'alluminio nel siero. Sono state effettuate 2 distribuzioni di campioni per il primo controllo di qualità e 3 distribuzioni di campioni per il secondo. Sono state sperimentate nuove forme di preparazioni di materiali di controllo, nuove procedure di distribuzione dei campioni e di elaborazione dei risultati ed è stata verificata l'efficacia dell'azione di controllo di qualità sul miglioramento della risposta analitica. Inoltre, sono stati anche studiati nuovi metodi per la determinazione di alcuni elementi in traccia nei fluidi biologici. Infine, utilizzando un metodo precedentemente studiato e descritto per la determinazione del selenio, sono stati prodotti valori di riferimento per questo elemento in numerosi campioni di popolazione italiana, in condizione di salute e di malattia (fenilchetonuria, coronariosclerosi, neoplasie, artrite reumatoide, lupus erimatoso).

Sottoprogetto 3 ("Epidemiologia ambientale")

Il sottoprogetto è stato orientato prevalentemente agli studi di epidemiologia eziologica e le ricerche hanno avuto come oggetto lo studio dei cancerogeni e dei pesticidi che sono problemi prioritari nel campo della sanità pubblica.

Lo studio epidemiologico sulla mortalità dei minatori per tumore del polmone in diverse miniere italiane è uno studio multicentrico che considera l'esposizione a polveri, a biossido di silicio e radon. E' uno studio non conclusivo che avrà bisogno di ulteriori approfondimenti, dato che non conferma le ipotesi sul radon.

Lo studio dedicato all'esposizione a clorofenoli ed acidi clorofenossiacetici (erbicidi largamente usati in Europa) conferma che anche nel nostro paese esiste un rischio neoplastico legato all'esposizione a queste sostanze, anche se il rischio è minore rispetto ai paesi del nord Europa.

Lo studio di coorte sulla mortalità per tumori in esposti a cloruro di vinile monomero rappresenta lo studio più impegnativo condotto nel sottoprogetto e dimostra che l'esposizione ad un sicuro cancerogeno chimico può fornire dei dati non particolarmente preoccupanti se si effettuano importanti interventi di prevenzione primaria quali quelli effettuati in Italia nel 1974-1975; nel corso dell'indagine si è dimostrato che vi è un aumento di mortalità per carcinoma del fegato oltre che per angiosarcoma.

Lo studio epidemiologico dedicato ai tumori nasali è stato condotto in due direzioni: 1) identificazione attraverso lo studio caso-controllo di nuovi fattori eziologici; 2) studio dei "trend" di cambiamento di questa

patologia neoplastica, che in molti casi non porta a morte. Lo studio ha dimostrato che è possibile fare uno studio di sorveglianza con la collaborazione degli specialisti del settore.

Lo studio di coorte sugli esposti a ossido di etilene contribuisce alla quantificazione, nel settore delle neoplasie, di questo rischio neoplastico; esso dimostra anche che si possono utilizzare vecchi sistemi informativi predisposti per altri fini per effettuare indagini di coorte.

Lo studio sul cancro gastrico in rapporto alla assunzione di nitriti e nitrati ha dato risultati negativi nelle popolazioni italiane studiate.

Lo studio sul controllo di qualità delle acetil-colinesterasi per lo studio dell'esposizione a organofosforici ha dimostrato che i laboratori che eseguono questo tipo di esami sono in numero troppo limitato per consentire una corretta identificazione dei casi subacuti di intossicazione a esteri fosforici.

Il sottoprogetto, nel suo insieme, ha dimostrato che è possibile condurre ricerche epidemiologiche di tipo etiologico, nel campo dell'igiene ambientale, i cui risultati possano fornire risposte di interesse nazionale, coinvolgendo sia Istituti di ricerca che Servizi di prevenzione del Servizio Sanitario Nazionale.

Sottoprogetto 4 ("Fibre e polveri minerali")

Nell'ambito di un primo approccio al sistema informativo basato sull'analisi dei dati correnti, si è proceduto alla costruzione di un nucleo organizzativo, aggiornabile ed integrabile, di dati mirati alla gestione del fattore di rischio "amianto". In termini logici tale organizzazione è basata su tre insiemi indipendenti di informazioni che caratterizzano rispettivamente l'azienda, la sede geografica ed i prodotti contenenti amianto. Le relazioni stabilite consentono di interrogare agevolmente l'archivio per parametri appartenenti a singoli insiemi e/o per tutte le loro combinazioni anche in insiemi diversi. I parametri ritenuti fondamentali ai fini dell'interrogazione sono: 1) azienda (sede commerciale, addetti, classe di fatturato, anno di fondazione, stoccaggio espresso dalla presenza/assenza di magazzino, tipo di attività, import/export); 2) sede geografica (provincia e regione); 3) prodotti (categorie e sottocategorie merceologiche, singolo prodotto, combinazioni di prodotti).

E' stato inoltre condotto uno studio di coorte retrospettivo sui dipendenti di due impianti termoelettrici a carbone nell'area di Venezia con l'obiettivo di verificare l'associazione tra esposizione a polveri e fibre minerali e mortalità specifica per cause. La coorte in studio ammonta a 12.500 anni/persona ed i lavoratori sono stati seguiti dal 1968 al primo semestre del 1984. La mortalità osservata è stata confrontata con quella attesa nella popolazione italiana della stessa età e per lo stesso periodo di tempo: tuttavia l'eccesso di mortalità riscontrato non è risultato statisticamente significativo.

Al fine di valutare l'entità del rischio cancerogeno da polveri e fibre minerali aerodisperse sono stati studiati reperti di parenchima polmonare raccolti da 85 soggetti, 69 maschi e 16 femmine, di età compresa tra i 15 ed i 70 anni, residenti nell'area urbana di Roma e deceduti per cause accidentali. Mediante tecniche di microscopia elettronica analitica è stato studiato il carico polmonare dei soggetti: il particolato minerale recuperato è risultato costituito in prevalenza da particelle di silicati, ossidi e solfati metallici. Metodi di analisi statistica hanno poi permesso di valutare il peso relativo delle variabili epidemiologiche prese in considerazione nella determinazione della quantità e qualità del carico polmonare dei soggetti studiati.

Le ricerche sui mesoteliomi umani hanno preso in esame lo studio del particolato minerale presente nel parenchima polmonare e la caratterizzazione immunoistochimica della neoplasia. In particolare, è stato completato l'esame di 59 reperti autoptici di mesotelioma di varia provenienza (Monfalcone, 17 casi; Prato, 31 casi; Panel Italiano dei Mesoteliomi, 11 casi), mediante microscopia elettronica analitica del tessuto polmonare: in 36 casi è stata documentata la presenza di fibre di amianto, ed in particolare di crocidolite (14 casi), crisotilo (12 casi) ed amosite (10 casi).

Per quanto concerne le ricerche volte alla caratterizzazione del particolato aerodisperso respirabile in aree urbane, al fine di valutare l'entità dell'esposizione della popolazione residente alle sostanze tossiche e cancerogene presenti in tali aree, è stato studiato, durante un periodo di 12 mesi, il particolato respirabile presente in una zona del centro storico della città di Roma. Mediante tecniche di microscopia elettronica analitica e di spettroscopia di assorbimento atomico sono state analizzate granulometria, morfologia e composizione delle particelle inorganiche diffuse nell'atmosfera. E' stato inoltre studiato l'andamento, nel corso delle 24 ore, della concentrazione dei più significativi inquinanti quali fibre minerali, metalli pesanti, ecc. Analisi di correlazione dei risultati hanno evidenziato chiaramente come il traffico veicolare dia il contributo determinante all'entità dell'inquinamento atmosferico nell'area urbana studiata.

Sottoprogetto 5 ("Genotossicità")

Studi in *Aspergillus* hanno dimostrato che l'attività aneuploidizzante di 5 idrocarburi alogenati (1,1-dicloroetilene, trans- e cis-1,2-dicloroetilene, 1,1,2-tricloroetilene, tetracloroetilene) è dissociata dall'induzione di arresto mitotico e citotossicità. L'analisi genetica in *Aspergillus* insieme allo studio della cinetica di polimerizzazione della tubulina in microtubuli *in vitro* hanno permesso di chiarire il

meccanismo di induzione di aneuploidia dell'etanolo e dell'acetaldeide e di rivelare la straordinaria attività aneuploidizzante della 2-cloroacetaldeide, metabolita del cloruro di vinile. Econazolo, cloralio idrato, idrochinone e tiabendazolo sono risultati capaci di indurre aneuploidia in *Aspergillus*, diversamente dalla colchicina, diazepam, cloruro di cadmio e pirimetamina; in saggi di iperplodia *in vivo* a livello somatico e germinale nel topo sono stati ottenuti risultati positivi con la vinblastina e negativi con la colchicina, che ha indotto esclusivamente poliploidia e micronuclii in cellule di midollo osseo.

E' stato impiegato un modello sperimentale *in vivo* (topi trattati con il cancerogeno 2-AAF) per studiare la correlazione tra induzione di danni citogenetici (SCE) in cellule ematopoietiche ed addotti sul DNA in un organo bersaglio (fegato). E' stata evidenziata la scarsa sensibilità dell'approccio citogenetico rispetto alla produzione di addotti al DNA nel rilevare l'esposizione ad un cancerogeno ad attivazione epatica come il 2-AAF.

A due anni di distanza è stato effettuato un nuovo studio sulla presenza di sostanze genotossiche in campioni di particolato aereo di Roma, utilizzando ceppi di *S. typhimurium* con diversa sensibilità a nitrocomposti. I risultati ottenuti indicano una diminuita concentrazione di sostanze genotossiche nei campioni di aria analizzati.

E' continuata la ricerca su uno degli argomenti più avanzati nello studio delle correlazioni struttura-attività biologica, e cioè se è possibile e fin dove identificare relazioni nel caso di sostanze appartenenti a classi chimiche diverse. A tal fine, è stata ampliata la base di dati di cancerogeni chimici, calcolati i descrittori molecolari e costruito un sistema computerizzato che permette esplorazioni dinamiche del campo dei dati.

E' proseguito lo studio sul meccanismo di fissazione di mutazioni geniche indotte dai cancerogeni alchilanti MNU (N-methyl-N-nitrosourea) ed ENU (N-ethyl-N-nitrosourea) in cellule di mammifero con diversa capacità di riparare la lesione pre-mutagena O⁶-alchilguanina; si è così visto che la capacità riparativa di tale lesione determina la potenza mutagena di tali agenti. Inoltre, linee clonali di CHO (Chinese Hamster Ovary) resistenti all'azione citotossica di agenti metilanti sono state caratterizzate per la capacità riparativa del DNA e per la sensibilità a vari agenti alchilanti e analoghi di base; tali modelli *in vitro* possono portare un contributo alle conoscenze del meccanismo di insorgenza delle resistenze a farmaci alchilanti usati in terapie antineoplastiche.

Sono proseguiti gli studi sulle origini delle rotture a singolo filamento in cellule CHO trattate con due agenti alchilanti (ENU e DES - dietilsolfati). I dati ottenuti indicano che le rotture al DNA indotte da ENU e riparate velocemente sono siti apurinici/apirimidinici causati da idrolisi chimica o enzimatica di un addotto al DNA causato specificamente da questo cancerogeno.

Sono proseguiti gli studi per cercare di spiegare l'inibizione selettiva, da parte di cellule "normali" C3H10T1/2 e 3T3, della proliferazione *in vitro* di cellule 3T3 trasformate dall'oncogene *v-myc* rispetto a quelle trasformate da *v-src* o *v-ras*. L'ipotesi secondo cui tale fenomeno è dovuto alla capacità di stabilire comunicazioni intercellulari è fortemente sostenuta da due diversi tipi di evidenze, basate sull'impiego di promotori tumorali e del colorante fluorescente Lucifer Yellow. Dati ottenuti su topi nudi sembrano indicare che il fenomeno possa avvenire anche *in vivo*.

E' stata stimata, con la procedura dell'EPA (Environmental Protection Agency), la potenza cancerogena del diclorometano (DCM), confermato debole cancerogeno animale; le stime quantitative dell'incremento di rischio cancerogeno indicano un rischio non significativo (a 1/10⁶ circa) per l'esposizione umana a DCM nel caffè decaffeinato, un rischio più elevato per i parrucchieri esposti a DCM negli "spray" delle lacche per capelli e un rischio intermedio per i consumatori. Procedure analoghe di stima del rischio cancerogeno sono state applicate su erbicidi (Alachlor e Atrazina in particolare), contribuendo alla definizione di nuovi limiti nelle acque potabili definiti dall'OMS. E' infine iniziato uno studio comparativo tra stime di rischio cancerogeno basate su dati sperimentali e studi epidemiologici riguardanti benzene, cloruro di vinile e acrilonitrile. I dati preliminari indicano una buona consistenza.

L'uso dei cosiddetti "shuttle vectors", molecole di DNA ricombinate, e in particolare di un vettore virale espressamente costruito, ha permesso di analizzare con precisione il potenziale mutageno della lesione premutagena O⁶-metilguanina in cellule CHO con diversa capacità riparativa. E' stato inoltre costruito un altro vettore virale capace di replicarsi episomicamente in cellule umane, con l'obiettivo di studiare il ruolo della trascrizione nella riparazione e mutagenesi indotta da agenti alchilanti cancerogeni.

L'analisi della base di dati dell'US National Toxicology Program (NTP), di recente pubblicata, ha indicato che: a) le sostanze chimiche positive nel test di Ames hanno una probabilità tra il 70 e l'80% di essere anche cancerogene; b) la capacità predittiva dei più usati tra i test *in vitro* a breve termine non è diversa da quella del test di Ames; c) è tuttavia necessario uno spettro di test *in vitro*, in aggiunta al test di Ames, per individuare in modo più affidabile sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene.

Sottoprogetto 6 ("Meccanismi di tossicità")

Nel corso della sperimentazione sugli effetti del metilmercurio è stato osservato che femmine adulte trattate per 120 giorni con 50 µg di metilmercurio cloruro hanno mostrato una sensibile riduzione nella produzione di IgM ed IgG, e che piccoli di femmine trattate alla stessa dose hanno mostrato un deficit nella produzione di IgG durante i primi 4 mesi di vita. Al settimo mese il livello di IgG nei piccoli è comunque normalizzato. In nessun caso si sono riscontrati significativi deficit comportamentali, dello sviluppo cognitivo e dell'apprendimento, né si sono osservate alterazioni della funzionalità placentare, della "performance" riproduttiva e della durata della gestazione.

Per quanto riguarda gli studi sul meccanismo di tossicità del cloroformio, è stata evidenziata *in vitro* una via metabolica riduttiva, con formazione di radicali, che sembra avere la stessa specie-specificità degli effetti cancerogeni del composto suddetto. Dato che il cloroformio può essere anche ossidato a flogene secondo una via metabolica non specie-specifica, e poiché i due diversi metaboliti prodotti mostrano diversa regioselettività di attacco alla molecola dei fosfolipidi, è in corso la messa a punto di un metodo per valutare la rilevanza tossicologica delle due vie metaboliche *in vivo*.

Dal confronto degli studi di caratterizzazione dei sistemi enzimatici del metabolismo degli xenobiotici nei pesci raccomandati dalla CEE per i test ecotossicologici (V Allegato, Direttiva CEE 79/831) con dati reperiti in letteratura è risultato che esistono differenze quali- e quantitative interspecifiche in diverse famiglie isoenzimatiche che possono essere responsabili della selettività fra i pesci degli effetti tossici presentati da esteri organofosforici e carbammati.

In relazione agli studi di QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) è stato sviluppato un modello matematico per calcolare la tossicità acuta di derivati del benzene nei confronti della *Daphnia*; inoltre è stata evidenziata una correlazione tra alcune caratteristiche strutturali di erbicidi triazinici, la loro tossicità acquatica e la loro attività erbicida.

In relazione alle ricerche per le applicazioni delle colture cellulari in tossicologia, sono proseguiti gli studi per convalidare l'uso di test *in vitro* di citotossicità in alternativa ad alcuni test tossicologici classici (ad es. il test di Draize); sono stati studiati, in cellule Hep-2 ed epatociti di ratto, il meccanismo di tossicità del furazolidone e gli effetti tossici di tiamina e acido folico; sono state anche caratterizzate ulteriormente le capacità metaboliche della linea cellulare intestinale IEC-17.

Infine si sono concluse le ricerche sulla rilevanza tossicologica delle alterazioni citoscheletriche, in cellule neuronali e non, indotte da 2,5-esandione e stirene o da altri composti stimolanti stress ossidativo cellulare.

Sottoprogetto 7 ("Qualità dell'aria")

Le ricerche sugli inquinanti gassosi e particolati primari e secondari sono state estese all'area metropolitana di Roma raccogliendo i dati in 10 punti di misura ubicati in vicinanza di strade urbane con traffico intenso. Le attività di carattere metodologico e di controllo di qualità sono state sviluppate estendendole a nuovi aspetti del rilevamento degli inquinanti atmosferici. Particolarmente interessanti sono stati i risultati dell'applicazione di tecniche di analisi spettrale per la caratterizzazione del comportamento di alcuni inquinanti gassosi, in particolare l'ozono.

Le indagini sull'aerosol urbano hanno evidenziato livelli di concentrazione omogenei e "trend" stagionali simili nelle stazioni periferiche, indipendentemente dall'orientamento di queste rispetto al centro storico.

Per quanto riguarda le indagini sulle emissioni inquinanti provenienti da impianti di incenerimento, è stata completata la messa a punto delle metodiche di analisi per i microinquinanti; sono in corso le prove analitiche su tali metodi.

Le indagini sugli oli minerali aerodispersi in ambienti di lavoro sono state estese allo studio dell'esposizione dei lavoratori nelle vetrerie ed è stata elaborata una Scheda di sicurezza specifica degli oli lubrificanti allo scopo di migliorare il sistema informativo in attesa del recepimento della Direttiva CEE "Preparati" nella normativa italiana.

Sottoprogetto 8 ("Radiazioni ionizzanti")

L'attività è proseguita secondo le linee programmatiche iniziali.

Si è continuata l'analisi dell'efficacia biologica relativa (RBE) di fasci di protoni al variare del loro trasferimento lineare di energia (LET) passando a considerare l'induzione di mutazioni in cellule di mammifero V79.

Una prima analisi dei risultati, da considerarsi non ancora definitiva, ha evidenziato i seguenti aspetti:

a) l'induzione di mutazioni da parte di fasci di protoni richiede un tempo di espressione in generale più lungo di quello necessario nel caso dei raggi X; b) le curve dose-risposta, di tipo lineare quadratico per radiazioni a basso LET, diminuiscono la loro curvatura all'aumentare del LET e risultano praticamente

lineari per protoni di 24 keV/ μm ; c) anche per questo effetto biologico i protoni risultano notevolmente più efficaci dei raggi X e gamma.

Riguardo ai fattori chimici e biologici che influenzano la radiosensibilità cellulare, i risultati ottenuti possono essere così riassunti:

1) risposte biologiche complesse come la sopravvivenza e l'induzione di mutazioni sono strettamente correlate allo stato metabolico della cellula conseguente alla diminuzione del Glutatione (GSH) iniziale;

2) derivati aziridinici del 2-nitroimidazolo agiscono come agenti alchilanti monofunzionali in presenza di ossigeno e bifunzionali in condizioni di ipossia;

3) cellule differenziate mostrano una ridotta capacità di riparare lesioni radioindotte sul DNA rispetto a cellule non differenziate a causa di una ridotta accessibilità degli enzimi ai siti danneggiati.

Nell'ambito delle attività di metrologia primaria, al fine di completare i fasci di radiazione X di frenamento con caratteristiche rispondenti alle norme UNI 8277 (classe B), sono stati realizzati i filtri addizionali per cinque nuovi fasci, che si andranno ad aggiungere ai quattro già esistenti.

Per quanto riguarda, invece, le attività connesse alla dosimetria ad alanina, è stata ultimata la raccolta dei dati relativi all'interconfronto tra la dosimetria ad alanina realizzata presso la Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung (GSF) di Monaco e l'ISS. In particolare sono stati effettuati presso il National Physical Laboratory (NPL - Teddington, UK) alcuni irraggiamenti a dosi note per ottenere una comune curva di calibrazione ed altri a dosi incognite al fine di valutare la capacità operativa di ciascun Istituto.

Infine, per migliorare le prestazioni dei dosimetri ad alanina, è stata messa a punto una nuova procedura di realizzazione degli stessi ottenuta attraverso modifiche opportune a quella oggetto di brevetto industriale.

Nell'ambito della collaborazione con il Centro Studi ed Esperienze dei Vigili del Fuoco è iniziato il programma di ingegnerizzazione delle apparecchiature montate su elicotteri per la rilevazione e l'analisi degli spettri gamma sia con i rivelatori a ioduro di sodio sia per rivelatori al germanio. Per la parte del programma riguardante il campionamento di particolato si è iniziata una collaborazione con l'Università di Bologna e la Facoltà di Ingegneria di Roma per riattivare la galleria del vento dell'Istituto Superiore di Sanità, costruire una camera di taratura ad "aria stazionaria" e costruire dei prototipi di prelevatori ad impatto a canale singolo.

E' ormai in fase di partenza una indagine nazionale, proposta e organizzata da ISS ed ENEA-DISP e realizzata con la collaborazione delle regioni, per la valutazione, sulla base di un campione statistico costituito da 5.000 abitazioni, della dose media alla popolazione associata alla radioattività naturale "indoor" e per l'eventuale identificazione di alcune aree particolarmente calde. Sono state messe a punto nuove tecniche di misura, protocolli per la loro applicazione, metodologie per la scelta del campione rappresentativo, strumenti informativi per le strutture amministrative e per le famiglie, oltre a iniziative promozionali. Sono poi proseguite nel corso dell'anno le ricerche sulla radioattività artificiale in alcune particolari matrici ambientali e alimentari. Le nuove misure relative al trasferimento del cesio dal suolo agricolo al frumento hanno confermato i risultati già ottenuti nel corso del 1987.

Inoltre sono state calcolate le dosi efficaci ricevute dalla popolazione italiana nel primo anno dopo l'incidente di Chernobyl e negli anni successivi. I valori ottenuti sono stati confrontati con le stime preliminari di dose effettuate nell'autunno del 1986.

Infine l'attuazione del programma NEXT (Nation-wide Evaluation on X-ray Trends) è continuata nel corso del 1988 con il rilevamento dei dati in Alto Adige e nella provincia di Roma. Per quanto riguarda il DQM (Dose e Qualità in Mammografia), svolto in collaborazione con l'Università di Ferrara, sono state effettuate analisi sul territorio nazionale per un totale di 200 mammografi, di cui circa un centinaio nell'Italia centro-meridionale e nella provincia di Roma.

Sottoprogetto 9 ("Radiazioni non ionizzanti")

Nel settore degli effetti biologici e della dosimetria dei campi elettromagnetici l'attività di ricerca, come nell'anno scorso, si è sviluppata nell'intervallo spettrale dei campi a frequenze estremamente basse (in particolare 50 Hz) e delle radiofrequenze.

Nel settore dei campi a frequenze estremamente basse il problema che attualmente è maggiormente dibattuto a livello della comunità scientifica internazionale è quello dei meccanismi di interazione del campo magnetico a livello cellulare. In questo contesto va inquadrata ed assume importanza l'attività volta allo studio degli effetti del campo magnetico a 50 Hz su colture cellulari di mioblasti nella fase di fusione.

Nel settore delle radiofrequenze è stato fornito un importante contributo alla valutazione dell'energia elettromagnetica depositata nei diversi tessuti ed organi del tronco umano in pazienti sottoposti a tomografia mediante risonanza magnetica nucleare.

Nell'ambito della linea di ricerca relativa agli effetti biologici e alla dosimetria della radiazione ottica, il dato più interessante è stato ottenuto nello studio delle modificazioni conformazionali indotte nel DNA da radiazioni di diverse lunghezze d'onda in seguito alla formazione di vari fotoprodotto. In particolare è stata

osservata una diminuzione della mobilità elettroforetica del DNA irraggiato che, secondo alcune evidenze sperimentali, può essere attribuita principalmente alla formazione di dimeri di pirimidina.

Queste due linee di ricerca hanno avuto una importante ricaduta istituzionale nel lavoro di elaborazione di due proposte di normativa a livello nazionale per la regolamentazione dell'uso, rispettivamente, di campi a radiofrequenza e di lampade UV-A in cosmesi.

Per quanto riguarda la problematica dell'energia acustica ed ultrasonica, una serie di difficoltà oggettive non ha permesso l'ottenimento di significativi sviluppi. Nel settore degli ultrasuoni si è iniziato lo studio dei possibili effetti mutageni nella loro utilizzazione a scopo diagnostico in epoca prenatale. Quale indicatore è stata scelta la frequenza di scambi tra cromatidi fratelli, parametro che è stato valutato durante il corso delle gestazioni e messo in rapporto alla durata e al numero delle esposizioni.

Sottoprogetto 10 ("Solventi")

Messo a punto il metodo analitico e la strategia di campionamento per la determinazione dei principali metaboliti dello stirene nelle urine dei lavoratori esposti a questo solvente (tenendo conto anche della cinetica di eliminazione e delle modalità dell'esposizione), si è effettuato un censimento delle aziende italiane della vetroresina al fine di organizzare negli anni successivi un'indagine epidemiologica multicentrica di mortalità, che si avvarrà anche del metodo suddetto per definire i livelli individuali di esposizione. Inoltre su un gruppo di lavoratori esposti a stirene sono stati studiati diversi parametri urinari (concentrazione di determinati enzimi e proteine), noti come indicatori precoci e sensibili di danno renale. Si è osservato un aumento statisticamente significativo di tre di questi parametri nel prelievo di fine giornata lavorativa rispetto al prelievo di inizio turno. Il ritmo circadiano di questi parametri in un gruppo di controllo aveva un andamento completamente diverso.

Sono proseguiti gli studi tossicologici sperimentali sul n-esano e suoi metaboliti. Mediante studi in immunofluorescenza con anticorpi contro le proteine dei neurofilamenti si sono dimostrate lesioni di due diversi tipi a carico del sistema neurovegetativo di ratti trattati con il metabolita 2,5-esandione. Si è inoltre portato avanti lo studio degli effetti dello stesso composto su eritrociti umani (*in vitro*) e di ratto (trattato *in vivo*), e in particolare sulla banda 3, una proteina del citoscheletro della membrana eritrocitaria che, oltre ad essere responsabile del trasporto degli anioni, è coinvolta anche nel meccanismo di rimozione degli eritrociti senescenti: in effetti il 2,5-esandione provoca *in vitro* un aumento dose-dipendente di questo processo.

Sottoprogetto 11 ("Ecotossicità")

Sono stati eseguiti diversi esperimenti diretti a valutare gli effetti del bis-tributilstagno ossido (TBTO) sul comportamento geotattico e fototattico della *Daphnia magna*. Gli esperimenti hanno messo in evidenza che la sostanza è capace di causare un'inversione della migrazione sia nella fototassi che nella geotassi della specie in esame dopo 48 ore di esposizione anche a concentrazioni estremamente basse (0,94 e 1,88 µg/l). Altre prove eseguite su una comune pianta acquatica, la *Lemna minor*, hanno fatto osservare una inibizione della riproduzione, dopo 20 giorni di esposizione, ad una concentrazione di 9,4 µg/l. L'inibizione è stata valutata mediante differenze significative in peso secco rispetto al controllo. E' stata anche compilata una rassegna dal titolo "Destino ambientale dei composti tributilstannici".

Nel 1988 la Linea di ricerca 11.2 è stata interrotta a causa di difficoltà organizzative e per sviluppare altre attività tecnico-scientifiche di maggiore urgenza.

La Linea di ricerca 11.3 è di recente formazione. I risultati finora conseguiti sono pertanto soprattutto relativi alla messa a punto dei sistemi d'irraggiamento e di rilevamento analitico del substrato irradiato prima e dopo la fase espositiva. L'irraggiamento è stato effettuato con un reattore solare tipo "Solar Box" che simula, relativamente alla zona d'emissione a basse lunghezze d'onda (UV) ed alla potenza luminosa disponibile, la luce solare a livello del mare. La cinetica della fotoreazione è stata seguita estraendo il substrato-parente dalla matrice (una sospensione di biossido di titanio in acqua distillata) e determinandone la quantità rimasta mediante gas-cromatografia (generalmente, con rivelatore a cattura d'elettroni). Al fine di misurare l'intensità d'irraggiamento e controllarne la stabilità, è stato utilizzato un sensore commerciale munito di fotocella e visore digitale. Per sorgenti d'irraggiamento attenuate è stato anche messo a punto un metodo attinometrico che impiega ferriossalato di potassio. Non vi sono ancora sufficienti dati sperimentali. Un rapporto preliminare sulle attività in corso è stato presentato in un Convegno NATO/CCMS.

Anche la Linea di ricerca 11.4 è di recente formazione e per vari motivi ha prodotto risultati ancora limitati ed esclusivamente da studi su campo non perfettamente parametrizzati. Comunque, sono state definite recentemente due tecniche di rilevamento, una per il suolo e l'altra per matrici vegetali. Nel corso del 1988, è stata presentata una relazione sull'interazione contaminanti-piante all'incontro-dibattito su

"Effetti di inquinanti atmosferici sulle piante", organizzato dal Dipartimento di Biologia Vegetale, Università "La Sapienza", Roma, il 24 maggio 1988.

Programma d'Azione 12 ("Sostanze chimiche")

Nel quadro dell'attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche è proseguita l'attività di raccolta sistematica e selezione dei dati sia per l'elaborazione di nuove schede monografiche, sia per l'aggiornamento e il completamento di schede già esistenti. In particolare, sono state elaborate nuove schede monografiche per ulteriori 150 sostanze chimiche, e si è proceduto alla revisione e aggiornamento di circa 100 schede già esistenti.

Per quanto riguarda l'attività dell'Unità di Notifica per le nuove sostanze chimiche, è proseguito l'esame valutativo delle notifiche presentate sia in Italia che negli altri paesi CEE. Più precisamente sono stati esaminati 60 fascicoli di notifica originali, 92 fascicoli di notifiche ripetute e 87 fascicoli di notifiche limitate.

E' proseguita l'attività inerente l'accertamento del grado di aderenza ai principi di buona pratica di laboratorio dei Centri di saggio nazionali che hanno presentato richiesta di autorizzazione secondo quanto previsto dal DPR 927/81 e dal successivo DM del 26/6/86.

Sulla base degli studi già effettuati in precedenza per la definizione di un metodo per la selezione delle sostanze chimiche prioritarie e per la valutazione del rischio, è stata definita una specifica applicazione del metodo per la valutazione del rischio di tossicità in attività industriali soggette alla nuova normativa (DPR 175/88) sulle attività di alto rischio. Nel quadro dell'attività OCSE è proseguita l'indagine volta a chiarire per quali gruppi di sostanze esistenti è possibile stabilire correlazioni di tipo struttura/attività, quali classi di sostanze richiedono priorità di studio, e in quale misura siano reperibili in letteratura descrittori strutturali necessari per l'elaborazione di modelli predittivi di effetti tossici e di persistenza ambientale.

Come supporto sperimentale ai lavori CEE per la classificazione e le limitazioni d'uso delle sostanze e dei preparati pericolosi, è proseguita l'attività di messa a punto di metodiche analitiche per la determinazione di sostanze pericolose in vari substrati, e di esecuzione di indagini conoscitive su determinate categorie di prodotti commerciali. Nel 1988, in particolare, sono state effettuate diverse determinazioni GC/MS di componenti pericolosi (metanolo, benzene, toluene, xilene, solventi clorurati) in prodotti di uso domestico e/o industriale; è stata avviata un'indagine sperimentale mediante GC/MS per la determinazione della composizione chimica di preparati solventi; è stato messo a punto un metodo per la determinazione di solventi clorurati in matrici acquose; è stato messo a punto un metodo sperimentale per la separazione e successiva identificazione della frazione solvente in vernici alla nitro.

L'attività di consulenza per l'emergenza chimica ha incluso vari interventi (Regione Veneto - Motonave Brigitta Montanari; Regione Puglia - sversamento dielettrico di trasformatore contaminato da PCB; ecc.) nell'ambito dei quali sono stati predisposti documenti, formulate valutazioni e approntate schede tossicologiche. Si è partecipato a varie riunioni, presso il Ministero dell'Ambiente ed altre sedi, in cui si sono discussi i criteri per applicare nel territorio nazionale la Direttiva Seveso. Inoltre, nell'ambito dell'Istituto, è stato formato un gruppo di lavoro che sarà addetto ad operare alle attività previste dal DPR 175/88 riguardante gli alti rischi.

Programma d'Azione 13 ("Impatto ambientale")

La parte rilevante del lavoro è consistita nel fornire un supporto scientifico e metodologico al Ministero dell'Ambiente per la definizione delle norme tecniche e della metodologia e criteri di base da predisporre in relazione alle normative recentemente promulgate in Italia relativamente alla Valutazione di Impatto Ambientale (VIA). In particolare, era stata fatta richiesta all'ISS, anche nell'ambito di una convenzione Ministero dell'Ambiente-ISS, di definire i punti prioritari per la "componente salute" nella VIA e sviluppare alcuni criteri e metodi pratici di base a tale riguardo. Ciò ha consentito di proporre al Ministero dell'Ambiente l'adozione dei criteri già indicati dall'OMS come particolarmente di rilievo a fini di prevenzione (definiti a suo tempo in Working Groups a cui il reparto VIA dell'ISS ha sempre attivamente partecipato, anche nella sua veste di "Collaborating Centre" in questo campo). Un'altra attività di rilievo è stata la messa a punto di metodi e modelli per definire e prevedere il trasferimento da vari comparti ambientali all'uomo di sostanze chimiche potenzialmente pericolose, a fini di valutazione sulla salute e di caratterizzazione di scenari di esposizione. Questa attività rientra tra i compiti dell'Istituto come "Collaborating Centre" dell'OMS, ed è stata discussa nel seminario OMS di Aberdeen nel luglio 1988.

Infine, è stata fornita la consulenza in materia di salute ed impatto ambientale ad Enti regionali (Regione Puglia, poli energetici di Brindisi), al Ministero dell'Ambiente (progetti di sviluppo di impianti di energia geotermica, problemi relativi ai rifiuti).

In merito alla gestione dei dati per la VIA, sono di importanza fondamentale le informazioni fornite dalle strutture pubbliche relative a topografia, suolo, qualità dell'aria e dell'acqua, idrologia, biotopi, uso del

territorio, popolazione, occupazioni, viabilità, rifiuti, ecc. In questo ambito, è stata ulteriormente approfondita l'analisi delle fonti di dati sanitari utilizzabili per la VIA. Tra questi, si è proceduto all'identificazione e all'analisi delle fonti di dati sull'inquinamento atmosferico.

La problematica della gestione dei dati per la VIA è stata affrontata tenendo conto della necessità di costruire basi di dati pubbliche, con accesso possibile sia ad operatori economici, sia ai cittadini ed in genere alle popolazioni interessate agli insediamenti progettati. A tale proposito è in atto lo studio dei dati sanitari relativi alla popolazione, con il fine di una ottimale individuazione delle esigenze socio-sanitarie e della comunità a livello locale.

Programma d'Azione 14 ("Monitoraggio sostanze tossiche in acqua potabile")

A seguito del rilascio di idrocarburi policiclici aromatici in acque potabili condottate con tubazioni catramate e bitumate è proseguito lo studio utilizzando un impianto pilota alimentato con acque dotate di differenti caratteristiche di aggressività e trattate con disinfettanti a diversi livelli di concentrazione. Inoltre lo studio in corso è stato ampliato alla ricerca e dosaggio di dette sostanze in acquedotti funzionanti di vecchia e nuova costruzione.

Per quanto concerne lo studio sulla presenza di erbicidi in acque potabili è continuata l'attività avviata precedentemente allo scopo di acquisire ulteriori elementi tecnico-scientifici utili per una migliore definizione del problema e per una più approfondita conoscenza delle cause e delle modalità concernenti il fenomeno di tale contaminazione. Inoltre sono state acquisite le conoscenze più aggiornate riguardanti le caratteristiche chimiche, fisiche e di comportamento ambientale degli erbicidi di più largo impiego, per una definizione del loro potenziale di contaminazione delle falde idriche.

Per quanto riguarda lo studio sulla presenza di fibre di asbesto in acque potabili condottate con tubazioni di cemento-amianto, dopo una serie di indagini preliminari, sono iniziate le indagini su campioni di acque potabili provenienti sia da acquedotti in esercizio sia da un impianto pilota realizzato presso l'impianto di potabilizzazione di Pineta Sacchetti dell'ACEA.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

BELLISAI, S., BERSACCHI, M., CAMONI, I., DI MUCCIO, A.

Pesticide residue control in the years 1980-1982.

Biomed. Environ. Sci. (1988) 1: 295-303.

CAMONI, I.

Accertamento dei residui di antiparassitari nelle derrate alimentari.

In: *L'impiego degli agrochimici ed il problema dei loro residui nella catena alimentare*. Tavola rotonda. Roma, 7 marzo 1988. Milano, Istituto Scotti Bassani per la Ricerca e l'Informazione Scientifica e Nutrizionale, 1988. (Schede informative, n. 2/88). pp. 29-34.

CAMONI, I.

Fitofarmaci: problemi della sicurezza. Residui: criteri per la valutazione tossicologica.

Ital. Agric. (1988) 125(1): 267-272.

CAMONI, I., DI MUCCIO, A.

Aspetti tossicologici e analitici delle impurezze nei pesticidi.

La Difesa delle Piante (1988) 11(2): 247-256.

CAMONI, I., DI MUCCIO, A., PONTECORVO, D., CITTI, P.

Survey of ethylenethiourea (ETU) in ethylenbis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides.

Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 176-179.

CAMONI, I., DOMMARCO, R., DI MUCCIO, A., GATTORTA, G.

Indagini sull'entità di residui di prodotti antiriscaldamento su pomacee in relazione ai sistemi di lotta contro il riscaldamento comune. Nota 2^a. Impiego di difenilammia.

Boll. Chim. Ig. (1988) 39: 45-51.

- CAMONI, I., GAMBETTI LANDI, L., DI MUCCIO, A., DOMMARCO, R., RIZZICA, M.
Indagine sulla presenza di residui di propham e clorpropham su campioni di patate prelevate sul mercato di Roma.
Atti Giornate Fitopatol. (1988) 3: 421-425.
- CREBELLI, R., FUSELLI, S., MENEGUZ, A., AQUILINA, G., CONTI, L., LEOPARDI, P., ZIUNO, A., BARIS, F., CARERE, A.
In vivo and in vitro mutagenicity studies with airborne particulate extracts.
Mutat. Res. (1988) 204: 565-575.
- DI MUCCIO, A., AUSILI, A., CAMONI, I., DOMMARCO, R., RIZZICA, M., SANTILIO, A.
Elaborazione di un metodo rapido per la determinazione di residui di clorfenvinfos in campioni di latte.
Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment. (1988) 17(3): 161-164.
- DI MUCCIO, A., AUSILI, A., CAMONI, I., DOMMARCO, R., RIZZICA, M., VERGORI, F.
Single-step solid-matrix clean-up of vegetable extracts for organophosphorus pesticide residue determination.
J. Chromatogr. (1988) 456: 149-153.
- DI MUCCIO, A., CAMONI, I.
Fitofarmaci e metodologia analitica.
In: *Fitofarmaci, igiene e salute*. G. Goidanich, G.C. Pratella (Eds). Rimini, Maggioli Editore, 1988. pp. 69-85.
- DI MUCCIO, A., CAMONI, I., CITTI, P., PONTECORVO, D.
Survey of DDT-like compounds in Dicofol formulations.
Ecotoxycol. Environ. Saf. (1988) 16: 129-132.
- DI MUCCIO, A., RIZZICA, M., AUSILI, A., CAMONI, I., DOMMARCO, R., VERGORI, F.
Selective, on-column extraction of organochlorine pesticide residues from milk.
J. Chromatogr. (1988) 456: 143-148.
- MENEGUZ, A.
The 11th European workshop on drug metabolism.
ISSX Newsl. (1988) 7(4): 6.
- MICHALEK, H., PINTOR, A., FORTUNA, S., BISSO, G.M.
Brain choline acetyltransferase and muscarinic receptor sites, brain and liver cholinesterases in precocial *Acomys cahirinus* and altricial rat during post-natal development.
Pol. J. Pharmacol. Pharm. (1988) 40: 107-115.
- PETRELLI, G., VERDECCHIA, A., SIEPI, G., PONTECORVO, D.
Un archivio sugli antiparassitari agricoli: problemi connessi con l'uso di dati rilevati a scopo amministrativo.
In: *Il rischio cancerogeno in ambiente di lavoro. Fonti informative e ricerca epidemiologica*. Regione Toscana, Giunta Regionale, 1988. pp. 196-199.
- SPAGNOLO, A., PETRELLI, G., SIEPI, G., MASTROIACOVO, P.
Correlazione tra la frequenza di malformazioni congenite ed il consumo di pesticidi in Italia.
Acta Pediatr. Lat. (1988) 41(3): 861-865.
- ZAPPONI, G., CAMONI, I., DOMMARCO, R., GABRIELE, M.
Exposure to agricultural treatment residues: some simple statistical considerations based on monitoring data for ethoxyquin on apples.
Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 143-147.

Sottoprogetto 2:

BALLANTI, P., MOCETTI, P., DELLA ROCCA, C., BONUCCI, E., COSTANTINI, S., GIORDANO, A., IOPPOLO, A., MANTOVANI, A.

Intossicazione sperimentale da alluminio e paratormone: studio comparativo sul processo di mineralizzazione del tessuto osseo.

G. Ital. Metab. Miner. Elettrol. (1988) 2(1): 33-41.

CANAVESE, C., SALOMONE, M., GURIOLI, L., STRATTA, P., PECCHIO, F., CUNAZZA, M., MOSCATO, D., COSTANTINI, S., GIORDANO, R., BALLANTI, P., MOCETTI, P.

The role of parathyroid activity in aluminium-related bone disease.

Horm. Metab. (1987) 1(3): 27-32. (Pubbl. nel 1988).

CAROLI, S.

The role of ICP spectrometry in human health and environment protection.

Spectrochim. Acta (1988) 43B(4/5): 371-380.

CAROLI, S., PETRUCCI, F., LA TORRE, F., ALIMONTI, A., CIFANI, A., CASTELLO, M.A., DOMINICI, C.

Analytical and pharmacokinetic studies of Pt-based antitumor agents in biological fluids.

In: *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*. Proceedings of the 5. International workshop. Neuherberg (Federal Republic of Germany), April 1988. P. Bratter, P. Schramel (Eds). Berlin, New York, Walter de Gruyter, 1988. Vol. 5, pp. 310-323.

CAROLI, S., SENOFONTE, O., VIOLANTE, N., ASTROLOGO, R.

Analytical capabilities of the microwave-coupled hollow cathode discharge.

J. Anal. Atom. Spectrosc. (1988) 3: 887-891.

CAROLI, S., TAMBA, M.G., SENOFONTE, O., TOMELLINI, R.

Costituenti maggiori e tracce in leghe speciali mediante scarica luminescente (GDL) e catodo cavo (HCL).

In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI*. Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. E31-E40.

CASTIGLIONI, A., BRAMBILLA-PISONI, I., ALLARIA, P., COSTANTINI, S., GIORDANO, R., GIANGRANDE, A.

Contenuto minerale osseo nel paziente in CAPD.

In: *Dialisi peritoneale*. Atti del 4. Convegno nazionale. Stresa, 2-3 ottobre 1987. Milano, Wichtig Editore, 1988. pp. 261-266.

GIANGRANDE, A., CASTIGLIONI, A., BALLANTI, P., COSTANTINI, S.

Bone status.

In: *Perytoneal dialysis*. Milano, Wichtig Editore, 1988. pp. 271-275.

GILLI, P., MALACARNE, F., STORARI, A., BRANCACCIO, D., ANDRIANI, M., CANAVESE, C., GIANGRANDE, A., SURIAN, M., BARUFFALDI, M., PIZZARELLI, F., COSTANTINI, S.

Relationship of gastrointestinal aluminium absorption with iron overload and HLA antigens.

In: *Mineral metabolism research in Italy*. Milano, Wichtig Editore, 1988. Vol. 8, pp. 133-136.

GRAMICCIONI, L.

Confezionamento dei prodotti alimentari. Dal 21 marzo 1973 al 1992.

Rass. Imballaggio (1988) 9(23/24): 2-3.

GRAMICCIONI, L.

Tests di cessione da materie plastiche ad alimenti.

Rass. Imballaggio (1987) 8(39/40): 15-17. (Pubbl. nel 1988).

- GRAMICCIONI, L., CARDARELLI, E., MILANA, M.R., DENARO, M.
An experimental study about aluminium packaged food.
In: *Nutritional and toxicological aspects of food processing. Proceedings of an International symposium. Rome (Italy), April 14-16, 1987.* R. Walker, E. Quattrucci (Eds). London, Taylor & Francis, 1988. pp. 331-336.
- GRAMICCIONI, L., MILANA, M.R., MAGGIO, A., ARENA, C., BIANCONI, M., FELICIANI, R., MARCOALDI, R.
Studi e ricerche su materiali a contatto con farmaci, sangue, emoderivati.
In: *Giornata di lavoro in analisi farmaceutica.* Istituto Superiore di Sanità. Roma, 22 maggio 1988. Roma, Università degli Studi "La Sapienza", 1988. pp. 66-70.
- MILANA, M.R.
Problemi igienico-sanitari legati all'impiego dei contenitori in materie plastiche per acque minerali.
Rass. Imballaggio (1988) 9(7/8): 20-23.
- MORISI, G., PATRIARCA, M.
Controllo di qualità nella determinazione dell'alluminio nel siero.
In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI.* Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. N21-N25.
- MORISI, G., PATRIARCA, M., MARANO, G.
Metodo per la determinazione dell'oro nel siero mediante spettrometria di assorbimento atomico con atomizzazione elettrotermica.
G. Ital. Chim. Clin. (1988) 13(3): 193-198.
- MORISI, G., PATRIARCA, M., MARANO, G.
Valori di riferimento per il selenio sierico.
In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI.* Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. M7-M11.
- MORISI, G., PATRIARCA, M., MENOTTI, A.
Improved determination of selenium in serum by Zeeman atomic absorption spectrometry.
Clin. Chem. (1988) 34(1): 127-130.
- PATRIARCA, M., PETROZZI, E., MORISI, G.
Caratterizzazione di un metodo per la determinazione dell'alluminio nel siero mediante spettrofotometria di assorbimento atomico.
G. Ital. Chim. Clin. (1988) 13(2): 177-123.
- PATRIARCA, M., PETROZZI, E., MORISI, G.
Metodo raccomandato per la determinazione del cadmio nel sangue.
G. Ital. Chim. Clin. (1988) 13(2): 111-116.
- PETRUCCI, F., LA TORRE, F., ALIMONTI, A., DOMINICI, C., CAROLI, S.
Applicabilità della tecnica combinata HPLC-ICP/AES nella determinazione in fluidi biologici di agenti antitumorali a base di platino.
In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI.* Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. N1-N9.
- PIZZARELLI, F., BALLANTI, P., COSTANTINI, S., MOCETTI, P., GIORDANO, R., DELLA ROCCA, C., FABRIZI, F., BONUCCI, E., MAGGIORE, Q.
Aluminium bone content in dialysis osteodystrophy with secondary hyperparathyroidism.
Miner. Electrol. Metab. (1988) 14: 129-134.

PIZZARELLI, F., GIORDANO, R., BALLANTI, P., COSTANTINI, S., MOCETTI, P.,
MAGGIORE, Q.

Bone aluminium intoxication: an unpreventable sequel of parathyroidectomy?
Nephron (1988) 48: 250-251.

VIOLANTE, N., SENOFONTE, O., MARCONI, A., FALASCA, O., CAROLI, S.

An investigation of the sputtering process in microwave-coupled hollow cathode discharge.
Can. J. Spectrosc. (1988) 33(2): 49-55.

Sottoprogetto 3:

BATTISTA, G., BELLI, S., CARBONCINI, F., COMBA, P., LEVANTE, G., SARTORELLI, P.,
STRAMBI, F., VALENTINI, F., AXELSON, O.

Mortality among pyrite miners with low-level exposure to radon daughters.
Scand. J. Work Environ. Health (1988) 14: 280-285.

BATTISTA, G., COMBA, P.

Etiologia professionale del cancro del naso e dei seni paranasali. Progetti nazionali di ricerca.
In: *Manuale per la prevenzione nei comparti calzaturiero e pellettiero*. Convegno nazionale su:
Industria della concia, pelletteria e calzatura. Rischio cancerogeno e iniziative di prevenzione".
Firenze, 16-18 novembre 1988. Società Nazionale Operatori della Prevenzione degli Ambienti
di Lavoro, 1988. pp. 49-54.

BELLI, S., BERTAZZI, P.A., BRUNO, C., COMBA, P., FOA', V., MALTONI, C., MASINA,
A., PIRASTU, R., REGGIANI, A., VIGOTTI, M.A.

Vinyl chloride manufacturers in Italy mortality study and "best evidence" data.
In: *Progress in occupational epidemiology*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988.
pp. 147-150.

BIMBI, G., BATTISTA, G., BELLI, S., BERRINO, F., COMBA, P.

Nasal cancer and occupational exposures. A case-referent study.
In: *Progress in occupational epidemiology*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988.
pp. 99-102.

BIMBI, G., BATTISTA, G., BELLI, S., BERRINO, F., COMBA, P.

Studio caso-controllo sui tumori nasali e le esposizioni professionali.
Med. Lav. (1988) 79(4): 280-287.

COMBA, P., ZAPPA, M.

Criteri epidemiologici per la valutazione dell'impatto ambientale.
In: *Manuale per la prevenzione nei comparti calzaturiero e pellettiero*. Convegno nazionale su:
Industria della concia, pelletteria e calzatura. Rischio cancerogeno e iniziative di prevenzione.
Firenze, 16-18 novembre 1988. Società Nazionale Operatori della Prevenzione negli Ambienti
di Lavoro, 1988. pp. 138-143.

MAGGINI, M.

Registri-patenti per la manipolazione dei gas tossici.
In: *Il rischio cancerogeno in ambiente di lavoro. Fonti informative e ricerca epidemiologica*.
Atti del Convegno. Firenze, 12-13 novembre 1985. Firenze, Regione Toscana, Giunta
Regionale, 1988. pp. 136-138.

Sottoprogetto 4:

PAOLETTI, L., FALCHI, M., BATISTI, D., PISANI, D., ZIEMACKI, G., VIVIANO, G.

Pollution by airborne breathable particulate in an urban environment.
In: *Environmental contamination*. Proceedings of the 3. International conference. Venice
(Italy), September 26-29, 1988. A.A. Orio (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd, 1988. pp.
479-481.

VIVIANO, G., ZIEMACKI, G., FALCHI, M., PAOLETTI, L., MESSINEO, A., PACELLI, E.
Fattori di inquinamento atmosferico legati al traffico veicolare: esperienze e linee di prevenzione.
In: *Inquinamento da traffico veicolare e rischi per la salute*. Atti del Convegno nazionale. Pavia, 8 febbraio 1988. F. Candura, G. Franco (Eds). Pavia, Università degli Studi, 1988. pp. V.1-V.14.

Sottoprogetto 5:

AQUILINA, G., FROSINA, G., ZIINO, A., DI MUCCIO, A., DOGLIOTTI, E.,
ABBONDANDOLO, A., BIGNAMI, M.
Isolation of clones displaying enhanced resistance to methylating agents in O-6-methylguanine DNA-methyltransferase proficient CHO cells.
Carcinogenesis (1988) 9: 1217-1222.

BENIGNI, R., GIULIANI, A.
Computer assisted analysis of interlaboratory Ames test validity.
J. Toxicol. Environ. Health (1988) 1: 135-148.

BENIGNI, R., GIULIANI, A.
Predicting carcinogenicity with short-term tests. Biological models and operational approaches.
Mutat. Res. (1988) 205: 227-236.

BENIGNI, R., GIULIANI, A.
Statistical exploration of four major genotoxicity data bases: an overview.
Environ. Molecul. Mutagen. (1988) 12: 75-84.

BIGNAMI, M., ROSA, S., FALCONE, G., TATO', F., KATOH, F., YAMASAKI, H.
Specific viral oncogenes cause differential effects on cell to-cell communication, relevant to the suppression of the transformed phenotype by normal cells.
Mol. Carcinog. (1988) 1: 67-75.

BIGNAMI, M., ROSA, S., LA ROCCA, S.A., FALCONE, G., TATO', F.
Differential influence of adjacent normal cells on the proliferation of mammalian cells transformed by the viral oncogenes myc, ras and src.
Oncogene (1988) 2: 509-514.

BIGNAMI, M., VITELLI, A., DI MUCCIO, A., TERLIZZESE, M., CALCAGNILE, A.,
ZAPPONI, G.A., LOHMAN, P.H.M., DEN ENGELSE, L., DOGLIOTTI, E.
Relationship between specific alkylated bases and mutations at two gene loci induced by ethylnitrosourea and diethylsulphate in CHO cells.
Mutat. Res. (1988) 193: 43-51.

BUCCHI, A.R., GABRIELE, M., LUPI, C., ZAPPONI, G.A.
Dose-response relationships in rodents of promoter carcinogens: a tentative interpretation of some downward trends.
Biomed. Environ. Sci. (1988) 1(2): 184-193.

BUCCHI, A.R., SILANO, V., ZAPPONI, G.A.
Animal species and strains used to test chemical carcinogens: results of a preliminary study.
Biomed. Environ. Sci. (1988) 1(2): 171-183.

CREBELLI, R., BENIGNI, R., FRANEKICH, J., CONTI, G., CONTI, L., CARERE, A.
Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism?
Mutat. Res. (1988) 201: 401-411.

CREBELLI, R., CARERE, A.

Genotoxic activity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*.
Environ. Occup. Chem. Hazards (1988) 8: 437-442.

CREBELLI, R., CARERE, A.

Impiego di test a breve termine per la valutazione del possibile rischio genotossico associato ai fenomeni di eutrofizzazione.

In: *Problemi della pesca e dell'acquicoltura*. Atti del 15. Convegno nazionale. Cesenatico, 13-14 settembre 1986. Forlì, Camera del Commercio, Industria, Artigianato ed Agricoltura, 1988. pp. 30-37.

CREBELLI, R., CARERE, A., CONTI, G., CONTI, L., ROSSI, C., TUTTOBELLO, L.

Evaluation of mutagenic activity of leucinostatins, a novel class of antibiotic peptides produced by *Paelomyces marquandii*, in the mould *Aspergillus nidulans*.
Microbiologica (1988) 11: 297-305.

CREBELLI, R., RICCIARDI, C., FALCONE, E., CARERE, A.

Urinary mutagenicity in Sprague-Dawley rats.

In: *Evaluation of short-term tests for carcinogens*. Report of the IPCS collaborative study on *in vivo* assays. J. Ashby, F.J. De Serres *et al.* (Eds). Cambridge, University Press, 1988. Vol. 2, pp. 2.129-2.134.

DOGLIOTTI, E., VITELLI, A., ABBONDANDOLO, A., BIGNAMI, M.

Role of O-6-alkylguanine in the mutagenic effect of alkylating agents in mammalian cells.
Mol. Cell. Biol. Life Sci. Adv. (1988) 7: 167-172.

ZAPPONI, G.A., BUCCHI, A.R., LUPI, C.

Reproducibility of low-dose extrapolation procedure: comparison of estimates obtained using different rodent species and strains.

Biomed. Environ. Sci. (1988) 1(2): 160-170.

Sottoprogetto 6:

DONNARUMMA, L., DE ANGELIS, G., GRAMENZI, F., VITTOZZI, L.

Xenobiotic-metabolizing enzyme systems in test fish. III. Comparative studies of liver cytosolic glutathione S-transferases.

Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 180-186.

D'ORAZI, G., SCARPA, S., ZUCCO, F., STAMMATI, A.L., MODESTI, A.

Aspetti differenziali in una coltura di cellule dell'epitelio intestinale e sintesi di matrice extracellulare.

In: *Proliferazione e differenziazione cellulare*. Atti del 19. Congresso nazionale della Società Italiana di Patologia. Palermo, 19-22 ottobre 1988. pp. 258-261.

FIORUCCI, L., MONTI, A., TESTAI, E., ADE, P., VITTOZZI, L.

In vitro effects of polyhalogenated hydrocarbons (PHH) on liver mitochondria respiration and microsomal P-450.

Drug Chem. Toxicol. (1988) 11(4): 387-403.

GALASSI, S., MINGAZZINI, M., VIGANO', L., CESAREO, D., TOSATO, M.L.

Approaches to modelling toxic responses of aquatic organisms to aromatic hydrocarbons.

Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16(2): 158-169.

MALORNI, W., FORMISANO, G., TOSI, F.

In vitro effects of styrene on cytoskeletal apparatus: an immunocytochemical study.

Drug Chem. Toxicol. (1988) 11(4): 419-431.

MARCHINI, S., PASSERINI, L., CESAREO, D., TOSATO, M.L.

Herbicide triazines: acute toxicity on *Daphnia*, fish and plants and analysis of its relationships with structural factors.

Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16(2): 148-157.

- SCARPA, S., D'ORAZI, G., MODESTI, A., VALIA, S., ZUCCO, F., STAMMATI, A.L.
Expression and synthesis of fibronectin and lamin by an intestinal cell line.
Tissue Cell (1988) 20: 305-312.
- SCHINO, G., SCUCCHI, S., MAESTRIPIERI, D., TURILLAZZI, P.G.
Allogrooming as a tension-reduction mechanism: a behavioural approach.
Am. J. Primatol. (1988) 16(1): 43-50.
- TOSATO, M.L., CESAREO, D., GALASSI, S., VIGANO' L., CRUCIANI, G., CLEMENTI, S., SKAGERBERG, B.
Multivariate design in toxicological evaluation of chemical data.
Chim. Oggi (1988) 3: 41-45.
- TOSATO, M.L., CESAREO, D., PASSERINI, L., CLEMENTI, S.
PLS assessment of the performance of short-term tests for carcinogens.
J. Chemometr. (1988) 2: 171-187.
- TOSATO, M.L., CLEMENTI, S.
Assessment of photodegradation of chemicals in the atmosphere. Test methods and predictive approaches.
In: *Photocatalysis and environment. Trends and applications*. M. Schiavello (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publications, 1988. (NATO ASI Series, C.). Vol. 237, pp. 583-597.
- TOSATO, M.L., MARCHINI, S., PASSERINI, L., CESAREO, D., BONELLI, D., CRUCIANI, G., CLEMENTI, S.
Modelling phytotoxicity of herbicidal triazines.
Chim. Oggi (1988) 4: 55-59.

Sottoprogetto 7:

- BERTOLACCINI, A.M.
Evoluzione dell'inquinamento atmosferico in un'area metropolitana di Roma.
In: *Inquinamento da traffico autoveicolare e rischi per la salute*. Atti del Convegno nazionale. Pavia, 8 febbraio 1988. F. Candura, G. Franco (Eds). Pavia, Università degli Studi, 1988. pp. III.1-III.22.
- CREBELLI, R., FUSELLI, S., MENEGUZ, A., AQUILINA, G., CONTI, L., LEOPARDI, P., ZIJNO, A., BARIS, F., CARERE, A.
In vitro and in vivo mutagenicity studies with airborne particulate extracts.
Mutat. Res. (1988) 204: 565-575.
- LORUSSO, S., MERLI, F., TUPINI, P.G., VIVIANO, G.
The incineration of waste in Italy and related environmental problems.
In: *Environmental contamination*. Proceedings of the 3. International conference. Venice (Italy), September 26-29, 1988. A.A. Orio (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd, 1988. pp. 57-59.
- MENICHINI, E.
L'uso di oli lubrificanti negli ambienti di lavoro. Risultati di un'indagine nazionale.
Ambiente Risorse Salute (1988) 7(5): 12-22.

Sottoprogetto 8:

- BARTOLOTTA, A., CACCIA, B., INDOVINA, P.L., ONORI, S., ROSATI, A.
ESR dosimetry as an alternative and powerful technique in radiotherapy.
In: *Dosimetry in radiotherapy*. Proceedings of an International symposium. Vienna (Austria), August 31- September 4, 1987. Vienna, IAEA, 1988. Vol. 2, pp. 171-172.

- BARTOLOTTA, A., PUGLIANI, L.**
A new Italian calibration facility in the soft X-ray region.
In: *Dosimetry in radiotherapy*. Proceedings of an International symposium. Vienna (Austria), August 31- September 4, 1987. Vienna, IAEA, 1988. Vol. 2, pp. 133-144.
- BELLI, M.**
Le basi cellulari degli effetti delle radiazioni. Recenti sviluppi sull'irradiazione prenatale.
In: *Atti del I. Convegno sull'era ambientale*. Caltanissetta, 23 maggio 1988. S. Speciale (Ed.). Caltanissetta, 1988. pp. 53-62.
- BELLI, M., CHERUBINI, R., FINOTTO, S., MOSCHINI, G., SAPORA, O., SIMONE, G., TABOCCHINI, M.A.**
Survival of V79 chinese hamster cells irradiated with high-LET protons: implication for the RBE-LET relationship.
In: *Radiation protection practice. 7*. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 3, pp. 1176-1179.
- BENASSAI, S., CAMPOS VENUTI, G., FARCHI, G., MANCIOPPI, S., MARIOTTI, S., PIERMATTEI, S., RISICA, S., TOMMASINO, L.**
Italian survey dose to evaluate the average effective dose equivalent due to radon indoors.
In: *Radiation protection practice. 7*. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 1, pp. 224-227.
- BENASSAI, S., FRULLANI, S., NASCHI, G., PIERMATTEI, S., SUSANNA, A.**
Criteria governing the exemption rules of radioactive materials from regulatory control in Italy.
In: *Workshop on: Rules for exemption from regulatory control*. Washington, D.C. (USA), October 17-19, 1988. Washington, D.C., Oak Ridge Associated Universities, 1988. pp. 1-7.
- BERTOCCHI, A., FRULLANI, S., MAZZINI, F., MORICHI, M., SALUSEST, B.**
Rilevamento aereo della contaminazione radioattiva al suolo a seguito dell'incidente di Chernobyl.
In: *Gli studi sulla radioattività ambientale e sull'impatto sanitario anche sulla base dell'incidente di Chernobyl*. Atti del Convegno italo-francese. Castelgandolfo, 12-13 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. 373-378.
- BERTOLLINI, R., DI LALLO, D., PERUCCI, C.A., CAMPOS VENUTI, G., RISICA, S., SIMULA, S.**
Radioattività nel latte materno e contaminazione ambientale.
In: *Gli studi sulla radioattività ambientale e sull'impatto sanitario anche sulla base dell'incidente di Chernobyl*. Atti del Convegno italo-francese. Castelgandolfo, 12-13 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. 293-300.
- CAMPOS VENUTI, G., FELICI, F., GRISANTI, A., GRISANTI, G., RISICA, S., SIMULA, S.**
Effective dose equivalent to breast fed infants due to artificial and natural radioactivity.
In: *Radiation protection practice. 7*. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 2, pp. 1075-1078.
- CAMPOS VENUTI, G., GRISANTI, A., GRISANTI, G., RISICA, S., SIMULA, S., BORIO, R.**
An indoor radon study to test the methodology for a national survey.
Radiat. Protect. Dosim. (1988) 24(1/4): 379-382.
- CAMPOS VENUTI, G., IMBROGLINI, G., MARIUTTI, G., RISICA, S., SIMULA, S.**
Test of existing models on the long-term radioactive contamination of foodstuff through field measurements on wheat crops.
In: *Radiation protection practice. 7*. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA). Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 2, pp. 677-680.

- CAMPOS VENUTI, G., PARISI, A., SUSANNA, A.
Criteri alla base delle azioni attuate in Italia in occasione dell'incidente di Chernobyl.
In: *Gli studi sulla radioattività ambientale e sull'impatto sanitario anche sulla base dell'incidente di Chernobyl*. Atti del Convegno italo-francese. Castelgandolfo, 12-13 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. 465-474.
- CAMPOS VENUTI, G., PIERMATTEI, S.
Méthodologie de la détection de la radioactivité dans l'environnement.
Radioprotection (1988) 23(2): 121-131.
- CAMPOS VENUTI, G., PIERMATTEI, S.
Metodologie di rilevamento della radioattività nell'ambiente.
In: *Gli studi sulla radioattività ambientale e sull'impatto sanitario anche sulla base dell'incidente di Chernobyl*. Atti del Convegno italo-francese. Castelgandolfo, 12-13 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. 335-350.
- CAMPOS VENUTI, G., RISICA, S., SIMULA, S., DI LALLO, D., BERTOLLINI, R., PERUCCI, C.A.
Radioactivité dans le lait maternel et contamination de l'environnement.
Radioprotection (1988) 23(2): 133-140.
- FRULLANI, S., CENTI COLELLA, A.
Elementi di teoria dei traccianti.
In: *Manuale di medicina nucleare*. A. Centi Colella (Ed.). Roma, Edizioni Universitarie Scientifiche, 1988. Cap. 7, pp. 45-73.
- JENNER, T.J., SAPORA, O., O'NEILL, P., FIELDEN, E.M.
Enhancement of DNA damage in mammalian cells upon bioreduction of the nitroimidazole-aziridine RSU-1069 and RSU-1131.
Biochem. Pharmacol. (1988) 37(20): 3837-3842.
- MAVELLI, I., ROTILIO, G., CIRIOLO, M.R., MELINO, G., SAPORA, O.
Antioxygenic enzymes as tumor markers: a critical reassessment of the respective roles of superoxide dismutase and glutathione peroxidase.
In: *Human tumor markers*. Cimino et al. (Eds). Berlin, New York, Walter de Gruyter & Co., 1988. pp. 883-888.
- RISICA, S.
Il controllo della radioattività ambientale anche alla luce dell'incidente di Chernobyl.
In: *Atti del 1. Convegno sull'era ambientale*. Caltanissetta, 23 maggio 1987. S. Speciale (Ed.). Caltanissetta, 1988. pp. 85-103.
- TABET, E.
Valutazioni delle dosi in Italia in seguito all'incidente di Chernobyl.
In: *La radioattività ambientale in Lombardia dopo l'incidente di Chernobyl*. Regione Lombardia, Settore Sanità e Igiene. 1988. Vol. 3, pp. 23-36.

Sottoprogetto 9:

- ACCINNI, L., DE MARTINO, C., MARIUTTI, G.
Effects of radiofrequency radiation on rabbit kidney: a morphological and immunological study.
Exp. Mol. Pathol. (1988) 49(1): 22-37.
- BOZZI, A., MARIUTTI, G., MONDOVI', B., STROM, R.
Effect of temperature on DNA repair synthesis in V79 mammalian cells exposed to ultraviolet light.
Bull. Mol. Biol. Med. (1987) 12: 59-75. (Pervenuta nel 1988).

BURATTINI, E., CAPPUCCIO, G., FERRARI, M.C., GRANDOLFO, M., VECCHIA, P., EFENDIEV, Sh.M.

Medium infrared transmittance and reflectance spectra of $\text{Bi}_{12}\text{GeO}_{20}$, $\text{Bi}_{12}\text{SiO}_{20}$, and $\text{Bi}_{12}\text{TiO}_{20}$ single crystals.

J. Soc. Am. B: Opt. Phys. (1988) 5(3): 714-720.

GRANDOLFO, M., RANGHIASCI, C., RAGANELLA, L., VERONA, E.

A surface acoustic wave electric field strength meter for environmental studies of HV transmission lines.

In: *Radiation protection practice. 7. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA)*. Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 2, pp. 608-611.

GRANDOLFO, M., VECCHIA, P.

Physical aspects of radiofrequency electromagnetic field interaction.

In: *Non-ionizing radiations. Physical characteristics, biological effects and health hazard assessment*. Proceedings of the International non-ionizing radiation workshop. Melbourne (Australia), April 5-9, 1988. M.H. Repacholi (Ed.). Australia, IRPA, 1988. pp. 173-196.

GRANDOLFO, M., VECCHIA, P.

Radiofrequency power deposition during magnetic resonance diagnostic examinations.

In: *Radiation protection practice. 7. International congress of the International Radiation Protection Association (IRPA)*. Sydney (Australia), April 10-17, 1988. Sydney, Pergamon Press, 1988. Vol. 2, pp. 599-602.

GRANDOLFO, M., VECCHIA, P.

Standards on extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields and their rationales.

In: *Non-ionizing radiations. Physical characteristics, biological effects and health hazard assessment*. Proceedings of the International non-ionizing radiation workshop. Melbourne (Australia), April 5-9, 1988. M.H. Repacholi (Ed.). Australia, IRPA, 1988. pp. 317-346.

MARIUTTI, G., MATZEU, M.

Measurement of ultraviolet radiation emitted from welding arcs.

Health Phys. (1988) 54(5): 529-532.

MATZEU, M.

La radiazione ultravioletta: problemi di protezione e normativa.

Boll. AIRP (1988) 15(83/84): 14-18.

MATZEU, M., MAZZEI, F., MINOPRIO, A.

Copper photosensitization to UV-B radiation of DNA in nucleosomes and free in solution.

Studia Biophys. (1988) 124(1): 5-16.

VECCHIA, P.

Linee elettriche e tumori: un problema sanitario?

Boll. AIRP (1988) 15(85): 15-19.

Sottoprogetto 10:

BIOCCA, M.

Banca dati nazionale sulle aziende del comparto delle vetroresine: dati preliminari per valutare la fattibilità di un'indagine epidemiologica sulla mortalità degli esposti a stirene.

In: *Strategie per la difesa della salute nel comparto delle vetroresine*. Atti del Seminario nazionale. Reggio Emilia, 27-28 ottobre 1988. Correggio - USL 11, Reggio Emilia - USL 9, 1988. pp. 358-376.

FERRI, G.L., ZAREH, S., AMADORI, A., BASTONE, A., SBRACCIA, M., DAHL, D., FRONTALI, N.

2,5-Hexanedione induced accumulations of neurofilament-immunoreactive material throughout the rat autonomic nervous system.
Brain Res. (1988) 444: 383-388.

FRONTALI, N.

Altri effetti dei solventi usati nel comparto.
In: *Manuale per la prevenzione nei comparti calzaturiero e pellettiero*. Convegno nazionale su: "Industria della concia, pelletteria e calzatura. Rischio cancerogeno e iniziative di prevenzione". Firenze, 16-18 novembre 1988. Società Nazionale Operatori della Prevenzione negli Ambienti di Lavoro, 1988. pp. 178-186.

MALAGUTI ALIBERTI, L., SEVERINI, G.

Indicatori biochimici precoci di danno renale.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 305-312.

MALAGUTI ALIBERTI, L., SEVERINI, G.

Il problema dei sieri di controllo in enzimologia clinica: analisi di alcuni sieri di controllo commerciali nella determinazione dell'alanina aminotransferasi.
Progr. Med. Lab. (1988) 2(3): 203-207.

Sottoprogetto 11:

DI DOMENICO, A.

Sunlight-induced inactivation of halogenated aromatics in aqueous media.
In: *Demonstration of remedial action in technologies for contaminated land and groundwater*. Proceedings of NATO/CCMS 2. International conference. Bilthoven (The Netherlands), November 7-11, 1988. Bilthoven, NATO/CCMS, 1988. pp. D32-D82.

DOJMI DI DELUPIS, G., MAGNATTI, P., OTTAVIANI, M., SBARDELLA, E.

Effetti del fluoro di provenienza industriale su vegetazione spontanea e coltivata.
Acqua Aria (1988) 9: 1097-1102.

DOJMI DI DELUPIS, G., ROTONDO, V.

Phototaxis in aquatic invertebrates: possible use in ecotoxicity tests.
Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 189-193.

Programma d'Azione 12:

POCCHIARI, F., SILANO, V., ZAPPONI, G.A.

The Seveso accident and its aftermath.
In: *Insuring and managing hazardous risks: from Seveso to Bhopal and beyond*. Chapter 3. P.R. Kleindorfer, H.C. Kunreither (Eds). International Institute for Applied Systems Analysis. Laxenburg (Austria). Berlin, Springer Verlag, 1987. pp. 60-78. (Pubbl. nel 1988).

Programma d'Azione 13:

LUPI, C., BUCCHI, A.R., PICCIONI, A., ZAPPONI, G.A.

The environmental behaviour of chemicals in soil: the atrazine as an example.
Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 133-142.

PICCIONI, A., LOIZZO, A.

La valutazione della componente salute nell'analisi di impatto ambientale: gruppi sensibili e test sull'uomo. Una proposta di discussione.
Ambiente e Sicurezza nel Lavoro (1988) 10: 36-46.

ZAPPONI, G.A., CAMONI, I., DOMMARCO, R., GABRIELE, M.

Exposure to agricultural treatment residues: some simple statistical considerations based on monitoring data for ethoxyquin on apples.

Ecotoxicol. Environ. Saf. (1988) 16: 143-147.

Programma d'Azione 14:

BORGIOLI, A., TERZANO, C., DE FULVIO, S., OLORI, L.

Influence of material on water quality. Degradation in distribution systems.

In: 17. Congress IWSA (*International Water Supply Association*). Proceedings. 21. Special Subject. Rio de Janeiro (Brazil), September 12-16, 1988. London, IWSA/AIDE, 1988. pp. SS21-11-SS21-20.

FUNARI, E.

Aspetti tossicologici degli erbicidi.

Acqua Aria (1988) 3: 333-338.

FUNARI, E., BRAMBILLA, A.L., CAMONI, I., CANUTI, A., CAVALLARO, A., CHIERICI, S., CIALELLA, G., DONATI, G., JAFORTE, A., PRANDI, L., SALAMANA, V., SILANO, V., ZAPPONI, G.A.

Extensive atrazine pollution of drinking-water in the Lombardia region and related public health aspects.

Biomed. Environ. Sci. (1988) 1(4): 350-355.

GALASSI, S., CAMONI, I., LEONI, V., LIBERATORI, A., VIGANO', L.

Pesticidi clorurati e fosforati. Criteri e limiti per il controllo dell'inquinamento delle acque. Dieci anni di esperienza.

Quaderni dell'Istituto di Ricerca sulle Acque (1988) 75: 337-349.

Altre ricerche:

ALIMONTI, A., CAROLI, S., MUSMECI, L., PICCIONI, A., ZIEMACKI, G.

Determination of heavy metals in samples of urban solid waters by means of the ICP atomic spectrometry technique.

Sci. Total Environ. (1988) 71: 495-500.

AULICINO, F.A., CONTU, A., REPETTO, G., VOLTERRA, L., MELONI, P., PIETRANGELI, B.

Primi cenni di isolamento di batteri filamentosi in una rete di distribuzione di acque potabili.

Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1988) 64(1): 41-46.

BENHAR, O.

On the interpretation of the Coulomb sum rule in electron scattering by nuclei.

Nucl. Phys. (1988) A476: 272-286.

BENHAR, O.

Realistic many-body calculations of electron scattering observables.

In: 3. Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies". Trieste (Italy), May 18-22, 1987. S. Boffi et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications, 1988. pp. 403-412.

BENHAR, O., PACE, E., SALME', G.

Free nucleon form factors effects on inclusive electron scattering observables.

In: *Perspectives in theoretical physics*. Proceedings. Cortona (Italy), October, 5-7, 1987. L. Bracci et al. (Eds). Pisa, ETS, 1988. pp. 141-145.

- BENHAR, O., PACE, E., SALME', G.
Free nucleon form factors and the inclusive nuclear responses at high momentum transfer.
In: *Workshop on "Heavy-quark factory and nuclear physics facility with superconducting linacs"*. Courmayeur (Italy), December 14-18, 1987. E. De Sanctis *et al.* (Eds). Bologna, Editrice Compositori, 1988. Vol. 9, pp. 839-847.
- BERNABEI, R., CHISHOLM, A., D'ANGELO, S., DE PASCALE, M.P., PICOZZA, P., SCHAERF, C., BELLI, P., CASANO, L., INCICCHITTI, A. PROSPERI, D., GIROLAMI, B.
Measurement of the He-4(γ , p)H-3 total cross section and charge symmetry.
Phys. Rev. C (1988) 38(5): 200-205.
- BERNABEI, R., D'ANGELO, S., DE PASCALE, M.P., PICOZZA, P., BELLI, P., INCICCHITTI, A., PROSPERI, D., GIROLAMI, B.
The response of a small liquid scintillation counter for low energy (γ , p) experiments.
Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A (1988) A269: 167-170.
- BERNABEI, R., DE OLIVEIRA, V.C., MARTINS, J.B., TAVARES, O.A.P., PINHEIRO FILHO, J.D., D'ANGELO, S., DE PASCALE, M.P., SCHAERF, C., GIROLAMI, B.
Photofission cross-section of U-238 in the quasi-deuteron region.
Nuovo Cimento (1988) 100A(1): 131-137.
- BORDI, F., CAMETTI, C., DI BIASO, A.
Electrical conductivity behaviour of poly(ethylene oxide) in aqueous electrolyte solutions.
J. Phys. Chem. (1988) 92: 4772-4777.
- BRANCA, M., GARCOVICH, A., LINFANTE, L.D., MACRI', A., MANTOVANI, AL., OLIVETTI, G., SALVATORE, G.
Macro- and microscopic alterations in 2 rabbit skin regions following topically repeated applications of benzoic acid n-alkyl esters.
Contact Derm. (1988) 19(5): 320-334.
- CARNEVALI, P., DEL GIUDICE, P., PATARNELLO, S.
Memoria, apprendimento e generalizzazione in reti neurali.
Note di Informatica (1988) 19: 42-50.
- CAROLI, S., CONI, E., ALIMONTI, A., BECCALONI, E., SABBIONI, E., PIETRA, R.
Determination of trace elements in human lungs by ICP-AES and NAA.
Analisis (1988) 16(Suppl. 9/10): 75-80.
- CAROLI, S., MAZZEO FARINA, A., LAURENZI, A., SENOFONTE, O., VIOLANTE, N.
Determination of sulphur in coal products by inductively-coupled plasma atomic emission spectrometry.
J. Anal. Atom. Spectrosc. (1988) 3: 245-246.
- CECCHETTI, G., MARCONI, A.
Aspetti igienico-sanitari e normativi associati all'uso di tubi di fibrocemento nel trasporto delle acque potabili.
In: *Atti del Convegno "Il trasporto delle acque potabili, irrigue e reflue nelle Tre Venezie: nuove esigenze, nuove prospettive"*. Venezia, UNIONTUBI Italia Ed., 1988. pp. 261-279.
- CIOFI DEGLI ATTI, C., PACE, E., SALME', G.
Obtaining the nucleon momentum distribution from γ -scaling.
In: *3. Workshop on: "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste (Italy). May 18-22, 1988. S. Boffi *et al.* (Eds). Singapore, World Scientific Publications, 1988. pp. 421-430.
- DE ANGELIS, T., MORETTI, G., PARISI, G., SALVATORE, G.
Uterotrophic effect on rats by cutaneous administration of oestrogens.
J. Appl. Cosmetol. (1988) 6: 31-36.

FRULLANI, S.

Beam and experimental devices qualities for a nuclear electron scattering facility in mid nineties.

In: *Workshop on: "Heavy-quark factory and nuclear physics facility with superconducting linacs"*. Courmayeur (Italy), December 14-18, 1987. E. De Sanctis et al. (Eds). Bologna, Editrice Compositori, 1988. Vol. 9, pp. 849-868.

GHIO, F.

Polarized targets for external particle beams.

In: *Workshop on: "Heavy-quark factory and nuclear physics facility with superconducting linacs"*. Courmayeur (Italy), December 14-18, 1987. E. De Sanctis et al. (Eds). Bologna, Editrice Compositori, 1988. Vol. 9, pp. 889-898.

GIAQUINTA, G., FALCI, G., FAZIO, R., ONORI, S., CANNISTRARO, S.

High temperature superconductivity in ceruloplasmin.

Physica C (1988) (153/155): 506-507.

GUCCI, P.M.B., FORTUNA, S., SPANO', A.M., BONI, L., VOLTERRA, L.

Biosaggi su due dinoflagellati responsabili di fioriture algali nel mare Adriatico.

Ig. Mod. (1988) 90: 390-398.

LOIZZO, A., SECHI, N., VOLTERRA, L., CONTU, A.

Some features of a bloom of *Oscillatoria rubescens* D.C. registered in two Italian reservoirs.

Water Air Soil Pollut. (1988) 38: 263-271.

MANCINI, L., DI GIROLAMO, I., AULICINO, F.A., DE FULVIO, S., DONATI, G., VOLTERRA, L.

Condizioni igieniche di alcune sorgenti nei dintorni di Roma.

Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1988) 64(1): 25-32.

MANCINI, L., VOLTERRA, L., BONADONNA, L., TANCIONI, L.

Concentrazione differenziale di microrganismi in molluschi.

Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. (1988) 64(1): 33-39.

MARCHAND, C., BERNHEIM, M., DUNN, P.C., GERARD, A., LAGET, J.M., MAGNON, A., MORGENSTERN, J., MOUGEY, J., PICARD, J., REFFAY-PIKEROEN, D., TURCK-CHIEZE, S., VERNIN, P., BRUSSEL, M.K., CAPITANI, G.P., DE SANCTIS, E., FRULLANI, S., GARIBALDI, F.

High proton momenta and nucleon-nucleon correlations in the reaction $3\text{He} (e, e'p)$.

Phys. Rev. Lett. (1988) 60(17): 1703-1706.

MARCHAND, C., BERNHEIM, M., DUNN, P.C., GERARD, A., LAGET, J.M., MAGNON, A., MORGENSTERN, J., MOUGEY, J., PICARD, J., REFFAY-PIKEROEN, D., TURCK-CHIEZE, S., VERNIN, P., BRUSSEL, M.K., CAPITANI, G.P., DE SANCTIS, E., FRULLANI, S., GARIBALDI, F.

Proton momentum distributions and nucleon-nucleon correlations in He^3 .

In: *3. Workshop on: "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste (Italy), May 18-22, 1987. S. Boffi et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications, 1988. pp. 413-419.

MARCONI, A., PULEDDA, S.

Il problema della contaminazione da fibre minerali negli ambienti interni.

G. Ig. Ind. (1988) 13(3): 17-29.

MINOIA, C., RONCHI, A., SABBIONI, E., PIETRA, R., ALIMONTI, A.

Determinazione del cobalto urinario mediante spettroscopia di assorbimento atomico con atomizzazione elettrotermica e campo magnetico pulsato (Effetto Zeeman).

In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI*. Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. L7-L12.

- MINOIA, C., RONCHI, A., SABBIONI, E., PIETRA, R., ALIMONTI, A.**
Determinazione diretta del cobalto urinario mediante ETA-AAS Zeeman.
In: *Atti del 51. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. Firenze, 13-16 dicembre 1988. pp. 889-891.
- ONORI, G., SANTUCCI, A., SCAFATI, A., BELLI, M., DELLA LONGA, S., BIANCONI, A., PALLADINO, L.**
Cu K-Edge XANES of Cu(II) ions in aqueous solution: a measure of the axial ligand distances.
Chem. Phys. Lett. (1988) 149(3): 289-294.
- PULEDDA, S., MARCONI, A.**
Determinazione quantitativa dell'asbesto con la diffrattometria a raggi X secondo il metodo del filtro d'argento. I. Applicazione al crisotilo.
G. Ig. Ind. (1988) 13(2): 7-31.
- PULEDDA, S., MARCONI, A.**
Determinazione quantitativa dell'asbesto con la diffrattometria a R.X. secondo il metodo del filtro d'argento. II. Applicazione a crocidolite, amosite, tremolite e antofillite.
G. Ig. Ind. (1988) 13(2): 33-50.
- PULEDDA, S., MARCONI, A.**
Quantitative X-ray diffraction analysis of asbestos in samples collected at the emissions of two industrial plants and correlation between the gravimetric and the numerical content of the fibres.
In: *Proceedings of the 3. International conference on environmental control*. Venice (Italy), September 25-29, 1988. A.A. Orio (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd, 1988. pp. 408-410.
- REFFAY-PIKEROEN, D., BERNHEIM, M., BOFFI, S., CAPITANI, G.P., DE SANCTIS, E., FRULLANI, S., GARIBALDI, F., GERARD, A., GIUSTI, C., JACKSON, H., MAGNON, A., MARCHAND, C., MOUGEY, J., MORGENSTERN, J., PACATI, F.D., PICARD, J., TURCKCHIEZE, S., VERNIN, P.**
Bound-nucleon response functions from the reaction $Ca-40(e,e'p)K-39^*$ and nuclear-medium effects.
Phys. Rev. Lett. (1988) 60(9): 776-779.
- SENOFONTE, O., VIOLANTE, N., BECCALONI, E., FORNARELLI, L., POWAR, A., CAROLI, S.**
Studio di fattibilità per l'accertamento dei valori di riferimento di elementi nei capelli.
In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI*. Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. M13-M21.
- TOSTI, E., VOLTERRA, L.**
Water hygiene of two swimming pools: microbial indicators.
J. Appl. Bacteriol. (1988) 65: 87-91.
- VIOLANTE, N., PETRUCCI, F., LA TORRE, F., SENOFONTE, O., ALIMONTI, A., DELLE FEMMINE, P., ASTROLOGO, R., BECCALONI, E., FORNARELLI, L., CAROLI, S.**
Il ruolo della spettrometria atomica di emissione a plasma induttivo nell'analisi chimico-farmaceutica.
In: *Giornata di lavoro di analisi farmaceutica*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 22 maggio 1988. Roma, Università degli Studi "La Sapienza", 1988. p. 45-48.
- VIOLANTE, N., QUAGLIA, M.G., LOPEZ, P., DELLE FEMMINE, P., CAROLI, S.**
Applicabilità della spettrometria di emissione atomica a plasma accoppiato induttivamente all'analisi di campioni contenenti cocaina ed eroina.

In: *Atti del 22. Seminario spettrochimico AIM, della 7. Riunione italo-francese di spettrometria atomica e del 2. Incontro di spettroscopia analitica SCI*. Santa Margherita Ligure, 5-7 ottobre 1988. N. Basili, M.A. Biancifiori, C. Bordonali, G. Zappa (Eds). Roma, ENEA Serie Simposi, 1988. pp. L13-L19.

VOLANTE, N., SENOFONTE, O., MARCONI, A., FALASCA, D., CAROLI, D.
An investigation of the sputtering process in microwave-coupled plasma atomic emission spectroscopy.
Can. J. Spectrosc. (1988) 33(2): 49-55.

VOLTERRA, L., AULICINO, F.A., OTTAVIANI, M., OLORI, L., SANTORO, R., MANCINI, L., LIBERTI, A.
Multifactorial characteristics of digested sludges from wastewater treatment plants.
In: *Environmental contamination*. Proceedings of the 3. International conference. Venice (Italy), September 26-29, 1988. A.A. Orio (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd, 1988. pp. 167-169.

VOLTERRA, L., BONADONNA, L., LULLI, G., GASBARRO, M., BORGIOLI, A.
Viruses and bacteria abatement in a wastewater treatment plant.
In: *Environmental contamination*. Proceedings of the 3. International conference. Venice (Italy), September 26-29, 1988. A.A. Orio (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd, 1988. pp. 51-53.

VOLTERRA, L., DE MATTIA, M., DI GIROLAMO, I.
DPR 470/82: la qualità delle acque lacustri nel 1987.
Biol. Ital. (1988) 18(11): 23-29.

VOLTERRA, L., DI GIROLAMO, I., DE MATTIA, M.
Rapporto sulla qualità delle acque marine costiere (anno 1987). Alcune considerazioni generali.
Biol. Ital. (1988) 18(8): 7-10.

PAGINA BIANCA

Progetto FARMACI**Sottoprogetto 1 ("Studio di modelli sperimentali delle demenze senili")**

Nelle ricerche precedenti sull'invecchiamento dei sistemi colinergici cerebrali è stata messa in evidenza, nei ratti Fischer vecchi (24 mesi), a seguito di ripetuta stimolazione colinergica con diisopropil fluorofosfato (DFP), una diminuzione dei recettori muscarinici simile a quella presente nei ratti giovani (3 mesi).

In una nuova serie di esperimenti è stato dimostrato che tale capacità di compensazione con persistente plasticità dei recettori cerebrali era presente anche nei ratti vecchi Sprague-Dawley, ed a seguito di una stimolazione notevolmente meno intensa. La rigenerazione dell'acetilcolinesterasi e dei recettori muscarinici corticali, ippocampali e striatali nei ratti giovani avveniva in due settimane. Negli animali vecchi il recupero era notevolmente ritardato in tutte le aree analizzate, raggiungendo i valori base entro cinque settimane, tranne che nella corteccia cerebrale, dove risultava ancora più lento. I dati indicano notevoli differenze tra ratti giovani e vecchi nella capacità di recupero della neurotrasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale.

Sugli stessi animali è stato anche studiato l'invecchiamento della neurotrasmissione colinergica nel sistema nervoso periferico (parte terminale dell'ileo). Nei ratti vecchi è stata messa in evidenza una notevole diminuzione sia della densità dei recettori muscarinici ileali che della colinacetiltransferasi (di circa il 50%). In seguito al trattamento ripetuto con DFP vi era una ulteriore diminuzione dei recettori, di entità minore rispetto a quella presente negli animali giovani. La velocità di recupero invece non differiva tra ratti giovani e vecchi. Altri esperimenti *in vitro* sull'ileo isolato degli stessi animali hanno messo in evidenza che le risposte funzionali agli agonisti colinergici (oxotremorina, carbacolo) non erano modificate né dall'età avanzata né dal trattamento. I dati indicano differenze nel recupero tra il sistema nervoso centrale e quello periferico nonché notevoli capacità di compensazione funzionale, nonostante deficit neurochimici, nel sistema nervoso periferico.

In relazione al crescente interesse per i meccanismi post-recettoriali, sono stati eseguiti alcuni esperimenti preliminari sulla formazione dei secondi messaggeri nella corteccia cerebrale dei ratti Sprague-Dawley giovani (3 mesi) e vecchi (24 mesi). I dati indicano un'aumentata formazione di fosfoinositolo in seguito alla stimolazione dei recettori muscarinici (M_1) e alfa-adrenergici nei ratti vecchi.

Lo studio degli effetti EEG del coniglio in seguito alla somministrazione di acido ibotenico (15-30 μ g) nella *regio innominata* ha evidenziato la scomparsa dei fusi nella corteccia omolaterale alla lesione ed una inibizione generalizzata della reazione di attivazione da stimolo acustico.

Per quanto concerne la linea "Valutazione degli effetti dell'alluminio a bassi livelli di esposizione sul sistema nervoso centrale", nel 1988 sono state proseguite le ricerche in corso per il 1987, con risultati soddisfacenti.

Sottoprogetto 2 ("Farmacologia previsionale di sostanze attive sui recettori del sistema nervoso centrale")

Sistema oppioidi. Sono proseguiti gli studi concernenti il coinvolgimento dell'area profonda della corteccia prepiriforme, definita "Area tempestas", nell'effetto antinocicettivo della morfina nel ratto. I risultati hanno mostrato che l'infusione in questa area di composti che attivano il recettore oppioidi di tipo (DAGO, morfina e metadone) provocano un ritardo nella latenza di risposta nel test di "hot plate" e "tail-flick". Inoltre l'infusione in quest'area di naltrexone (antagonista) e di ICI 154, 124 δ antagonista a dosi di 5-120 ng riduce in maniera dose-dipendente l'effetto antinocicettivo della morfina (5 mg/kg) inieuita per via sottocutanea.

Sono continuati gli studi EEG volti a valutare il ruolo dei derivati endorfinici nella modulazione delle crisi convulsive. I risultati ottenuti indicano che la beta-endorfina ad alte dosi provoca attacchi EEG ictali, mentre a basse dosi induce riduzione del voltaggio EEG ippocampale.

Fra i nuovi composti sintetizzati aventi proprietà analgesiche e neurolettiche, è stato dimostrato che l'aloiperidolo proprionato (ISS 2486) e l'analogo clorurato (ISS 5281) non presentano potenzialità di abuso. Nell'ambito degli studi struttura-attività con i derivati della fenciclidina, è stato visto che l'introduzione di un sostituito metilico nell'anello cicloesanoico crea una isomeria *cis/trans* che rende più complessa la sintesi e la separazione degli isomeri. Attualmente, è in corso la risoluzione dei racemati nei relativi enantiomeri.

Recettori delle benzodiazepine. La tolleranza EEG che si registra dopo trattamento ripetuto con alcuni derivati 1,4-benzodiazepinici (diazepam e flunitrazepam), ma non con altri (clonazepam), sembra essere riferita alla attivazione del cosiddetto recettore periferico delle benzodiazepine (BZp). I risultati hanno evidenziato infatti che insorge tolleranza all'effetto sedativo del clonazepam (2,5 mg/kg) dopo somministrazione ripetuta (5 gg) allorché questo composto veniva somministrato in associazione con il Ro 5-4864 (4 mg/kg). A sua volta, la tolleranza all'effetto sedativo dopo trattamento ripetuto (5 gg) con diazepam (10 mg/kg) scompariva allorché questo composto veniva somministrato su base cronica in associazione con il derivato isochinolinico PK 11195 (5 mg/kg).

Sono continuati studi struttura-attività sui derivati beta-carbolinici dotati di effetti antagonisti ed "agonisti inversi". I risultati hanno evidenziato che l'introduzione di un radicale metilico in posizione 9-non modifica l'attività farmacologica dei composti aventi proprietà di "agonista inverso". Al contrario, l'introduzione del radicale nel nucleo della propil-beta carbolina provoca una variazione dell'attività farmacologica da antagonista a quella di agonista.

Sistema serotoninergico. Sono continuati gli studi volti a valutare il coinvolgimento del recettore del baclofen (GABA-B), che influenza il "release" della noradrenalina e serotonina, dopo trattamento ripetuto (10-20 gg) con imipramina e desipramina (5-20 mg/kg). I risultati ottenuti utilizzando il dl-baclofen non hanno dato risultati consistenti. Attualmente sono in corso studi con l'utilizzazione dei due stereoisomeri del baclofen e del suo antagonista selettivo, faclofen.

Farmaci ansiogeni. Sono continuati gli studi con composti che influiscono sui neurotrasmettitori che direttamente o indirettamente sembrano coinvolti nella modulazione dell'ansia. I risultati hanno suggerito che i recettori della adenosina tipo A_2 possono controllare l'espressione di comportamenti dopamino-mediati attraverso una inibizione dell'attività dei recettori dopaminergici. Inoltre, è stato dimostrato che la nimodipina previene in maniera dose-dipendente gli effetti EEG del pentametilene-tetrazolo. Infine, è stato osservato che l'SCH 23390 (antagonista D_1), ma non la sulpiride (antagonista D_2), previene le stereotipie e l'atassia da fenciclidina, mentre la N^6 -1-fenilisopropiladenosina (antagonista A_2) antagonizza solamente le stereotipie e solamente ad alte dosi.

Per ciò che concerne gli aminoacidi eccitatori, studi EEG suggeriscono l'ipotesi che una riduzione della trasmissione eccitatoria mediata dall'acido N-metil-D-aspartico a livello dei gangli della base sia implicata nella regolazione delle stereotipie. Infine è stato osservato che la ketamina, analogo della fenciclidina, induce un ritmo EEG simile a quello del pentobarbital a livello cerebello-rubrale, che viene antagonizzato dal pentametilene-tetrazolo. Ciò dimostra che a livello del circuito cerebello-rubrale esiste una interferenza fra la trasmissione eccitatoria aminoacidica e quella inibitoria GABAergica.

Studio elettrofisiologico in vitro su fettine cerebrali. Sono continuati gli studi sul coinvolgimento dei recettori della adenosina sul "bursting" epilettiforme indotto nelle fettine ippocampali di ratto con elevate concentrazioni di potassio. I risultati hanno dimostrato: 1) una regolazione sulle alterazioni delle correnti calcio-potassiche da 4-aminopiridina; 2) la natura calcio-dipendente e verapamil-sensitiva degli effetti sinaptici della 4-aminopiridina; 3) che gli effetti sinaptici della caffeina sono calcio-dipendenti ma non influenzati dal verapamil.

È stato inoltre iniziato uno studio sulla "long term potentiation" (LTP) indotta da un transitorio aumento della concentrazione nel liquido di perfusione di calcio (4 mM). I risultati suggeriscono l'importanza dei recettori dell'N-metil-D-aspartato e dei canali del calcio nella LTP.

Sottoprogetto 3 ("Struttura, attività dei farmaci")

Lo studio di nuove sostanze naturali di origine vegetale ha portato all'isolamento di nuovi prodotti in numero ancora maggiore dell'anno precedente (12 nuove molecole), confermando la validità della linea di ricerca relativa, dimostrata ancora di più, sul piano finalizzato, dai risultati di opportuni saggi biologici eseguiti sia su estratti grezzi che su singole molecole, isolate negli anni precedenti, al riguardo di cellule tumorali nonché sul *Trypanosoma cruzii* e sul Plasmodium. Tali risultati confermano da una parte la fertilità della linea di ricerca in questione, e dall'altra l'emergente convergenza di essa con quella relativa alle "malattie orfane".

Altrettanto importanti "focalizzazioni" delle indagini relative alla razionalizzazione delle conoscenze sui meccanismi di interazione farmaco-sito attivo sono emerse nel corso della rispettiva linea di ricerca.

Le ricerche concernenti le malattie orfane hanno portato all'elaborazione di metodi analitici quantitativi del mebendazolo e dei suoi metaboliti, ponendo così le basi di una più approfondita conoscenza delle modalità di azione di tale farmaco.

Per quanto riguarda nuovi approcci sintetici su molecole utilizzabili contro la tripanosomiasi e la leishmaniosi, quello mirato a produrre composti in grado di inibire selettivamente enzimi propri di detti protozoi ha conseguito notevoli risultati; mentre molti nuovi composti, già sintetizzati, attendono una valutazione della loro attività *in vivo*, alcuni di essi si sono dimostrati anche efficaci antivirali.

Sottoprogetto 4 ("Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci")

Per quanto concerne le relazioni fra la formulazione di un medicamento e la sua sicurezza d'impiego, studi condotti su medicamenti in forme orali solide hanno consentito di evidenziare come alcuni parametri relativi alla formulazione ed al procedimento di produzione possano influenzare il comportamento biofarmaceutico. Indagini sulla sicurezza d'impiego di soluzioni iniettabili (piccolo volume) hanno consentito di evidenziare, su base statistica, fattori tecnologici e modalità d'impiego, responsabili di un certo tipo di contaminazione particellare. È stato possibile procedere alla valutazione di una serie di indagini sui gas medicinali, da tempo intraprese: sono state evidenziate alcune fasi critiche nei processi di produzione, di distribuzione ed utilizzazione, importanti agli effetti della qualità e sicurezza d'impiego.

L'attività di ricerca, consistente nello studio di procedimenti per la rivelazione e caratterizzazione di impurezze in sostanze di interesse farmaceutico, è proseguita nel settore dei farmaci di natura steroidea (corticosteroidi e progestinici) con lo studio e l'impiego di sistemi "ibridi" di analisi (cromatografia liquida ad alta risoluzione e rivelatore UV a diode "array"), consentendo di registrare interessanti progressi sulla rapida identificazione di impurezze correlate.

Nel settore antibiotici un procedimento in HPLC studiato collaborativamente in sede della Farmacopea Ufficiale per la determinazione di eventuali oligomeri nell'ampicillina sodica, ha consentito di valutare, sotto questo profilo, le specialità medicinali contenenti detto principio attivo, presenti nella distribuzione farmaceutica.

L'attività relativa alla razionalizzazione di procedimenti per la determinazione di sostanze di interesse farmaceutico in medicamenti o in sistemi biologici complessi è proseguita nei settori selezionati negli ultimi anni, quali uno studio di carotenoidi, retinolo e carotenoidi plasmatici in soggetti affetti da vario tipo di neoplasie, trattati con beta-carotene (indagine di tipo matrimoniale ed epidemiologico, richiedente un'ampia casistica); inoltre sono state descritte applicazioni di metodologie cromatografiche del tipo "size exclusion", anche con l'impiego di un rivelatore a ICP, alla valutazione di ferritine di diversa origine e per chiarire il comportamento farmacocinetico e farmacologico di agenti antitumorali a base di Pt.

Lo sviluppo di nuove tecniche strumentali nel campo dell'analisi farmaceutica ha fatto registrare il progredire delle ricerche relative alla sintesi di fasi stazionarie chirali da applicare alla separazione di farmaci enantiomeri di sintesi, di quelle relative all'impiego della spettrofotometria in derivata, e dalla spettrometria ¹H RMN per l'identificazione e la determinazione quantitativa di vari farmaci, nel primo caso anche in miscele.

Nel settore di studio sui materiali e metodi di riferimento per l'analisi di farmaci e cosmetici, sono state messe a punto metodiche per l'analisi qualitativa e quantitativa nei prodotti cosmetici delle sostanze di interesse sanitario elencate negli allegati III, IV, V, VI della Direttiva CEE 76/768 ripresi nella legge 713/86. Le sostanze considerate sono conservanti, filtri solari, coloranti, sostanze sottoposte a vincolo. Inoltre è stato messo a punto un metodo di riferimento per la determinazione dello zolfo mediante spettrometria ICP.

Per quanto concerne lo studio di parametri farmacocinetici di principi attivi o di preparazioni farmaceutiche da monitorare, sono stati considerati la 6-mercaptopurina, di cui è stata studiata la biodisponibilità, la farmacocinetica e la variabilità interindividuale ed è stato messo a punto un metodo per il dosaggio di antidepressivi triciclici nel siero per verificare l'utilità dell'introduzione del monitoraggio delle sostanze psico-attive in psichiatria.

Sottoprogetto 5 ("Abuso di droga e tossicodipendenze")

Il set di indicatori di diffusione dell'uso/abuso di droga utilizzati nel nostro paese ha conseguito un incremento qualitativo della loro affidabilità, della capacità descrittiva e della comparabilità. Detto miglioramento è il risultato di combinazioni ed elaborazioni di certi indicatori e di un'azione promozionale e di supporto tecnico-scientifico svolta nei riguardi di altre strutture della Pubblica Amministrazione, con lo scopo di attivare e/o potenziare altri indicatori. In questo ambito rientra la standardizzazione dei sequestri di droga avviata congiuntamente al Servizio Centrale Antidroga: tale procedura ne permette la caratterizzazione come indicatori diretti di riduzione del rischio a fini epidemiologico-statistici e sanitari e li rende comparabili a livello nazionale e internazionale.

L'estensione delle ricerche ad altre sostanze d'abuso non-stupefacenti (alcol, tabacco) ha consentito tra l'altro la definizione del tasso alcoolemico collegato allo stato di ebbrezza, ai sensi della normativa sulla patente di guida europea (Legge 111 dell'8/3/1988; D.M. 10/8/1988) e l'individuazione dei requisiti degli strumenti e dei metodi per il relativo accertamento.

Inoltre, in base al relativo programma di monitoraggio è stato confermato il "trend" decrescente dei principali prodotti di combustione del tabacco nelle sigarette di produzione nazionale ed estera, sia in conseguenza della graduale diminuzione dei predetti componenti nelle sigarette già in produzione sia per

l'immissione recente sul mercato di altre a contenuto molto basso (inferiore a 2 mg di condensato per sigaretta), che vanno a sostituire, anziché aggiungersi a quote di prodotti più nocivi.

Gli oppiacei naturali e semisintetici presentano una stessa azione immunodepressiva, seppure di entità più o meno elevata, sia nell'animale sia nell'uomo.

Un'attività immunomodulante profondamente diversa è invece evidenziabile per altre sostanze di origine naturale, quali la cocaina, in dipendenza delle vie di somministrazione e della durata del trattamento, mettendo in evidenza un'importante differenza dal punto di vista immunotossico tra assunzione cronica ed acuta.

Altre ricerche

Livelli plasmatici della L-DOPA e dei suoi metaboliti in relazione alle fluttuazioni delle "performances" motorie in pazienti parkinsoniani in terapia cronica con L-DOPA + inibitori della DOPA-decarbossilasi. Dopo la caratterizzazione delle fasi "ON-OFF", la ricerca si è diretta:

1) Sul ruolo competitivo svolto dai metaboliti della L-DOPA, soprattutto il 3-O-MethylDOPA (OMD), nel passaggio della barriera emato-encefalica da parte della stessa L-DOPA.

Si è pertanto sviluppata una metodica originale (HPLC) in grado di determinare simultaneamente i livelli plasmatici di L-DOPA, OMD, DA, DOPAC, NE, E, e della CarbiDOPA (CD), l'inibitore della DOPA-decarbossilasi, il cui valore soltanto ci assicura che le interferenze periferiche restano minimali. Il monitoraggio fino a $t = 240$ min di pazienti sottoposti ad L-DOPA-terapia per via orale e per infusione continua endovena ha, tra l'altro, confermato l'importanza del livello plasmatico di OMD nel mantenimento di "performances" motorie ottimali durante il tempo di azione del farmaco.

2) Sulla valutazione farmacocinetica comparativa tra L-DOPA e la L-DOPA metilestere (ME), meno acida e più solubile della prima.

Il confronto delle due curve (assai simili), ha dimostrato un più rapido raggiungimento del picco plasmatico per la L-DOPA ME ed una AUC (area sotto la curva) maggiore per la L-DOPA.

Studio di nuovi metodi per analisi elementare. E' stato messo a punto un metodo per la determinazione dello zolfo mediante la spettrometria ICP dopo trattamento del campione ("fly ash") in modo appropriato sia per la determinazione dello zolfo totale che della frazione solubile.

Farmacologia endocrina e modelli di malattie dismetaboliche. Sono proseguite le ricerche già in corso per il 1987, e sono state inoltre iniziate alcune esperienze pilota, per valutare l'interferenza di altri sistemi neuroumorali con i meccanismi d'azione neurofisiologici con i modelli già considerati (modello di tossicità acuta e cronica di metalli, o di aminoacidi "eccitotossici") di cui è tuttavia prematuro riferire i risultati.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

BISSO, G.M., DIANA, G., FORTUNA, S., MENEGUZZ, A., MICHALEK, H.

Change in the distribution of acetylcholinesterase molecular forms in frontoparietal cortex of the rat following nucleus basalis lesions with kainic acid.

Brain Res. (1988) 449: 391-394.

NIGLIO, T., SAGRATELLA, S., SCOTTI DE CAROLIS, A.

EEG changes after administration of ibotenic acid into the basal nuclei in the rabbit.

Pharmacol. Res. Commun. (1988) 20(5): 411-412.

PINTOR, A., FORTUNA, S., VOLPE, M.T., MICHALEK, H.

Muscarinic receptor plasticity in the brain of senescent rats: down-regulation after repeated administration of diisopropyl fluorophosphate.

Life Sci. (1988) 42: 2113-2121.

TEBANO, M.T., CAMERONI, M., GALLOZZI, G., LOIZZO, A., PALAZZINO, G., PEZZINI, G., RICCI, G.F.

EEG spectral analysis after minor head injury in man.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. (1988) 70: 185-189.

Sottoprogetto 2:

- BACHECHI, F., COIRO, V.M., DELFINI, M., SETTIMI, G.
Structure of 2-Acetyl-3-aminobenzofuran.
Acta Crystallogr. (1988) C44: 1449-1451.
- BACHECHI, F., COIRO, V.M., GATTA, F., SETTIMI, G., DELFINI, M.
Structure of N-(2-Acetyl-3-benzofuranyl)-p-toluenesulfonamide.
Acta Crystallogr. (1988) C44: 300-303.
- BARALDI, M., MASSOTTI, M., ZENEROLI, M.L., VEZZELLI, C.
Characterization of GABA receptors solubilized from brain membranes of normal rats and rats in mild and severe stages of galactosamine-induced hepatic encephalopathy.
In: *Advances in ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*. P.B. Soeters et al. (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988. pp. 238-242.
- BENEDETTI, M., SAGRATELLA, S., SCOTTI DE CAROLIS, A.
Behavioural and EEG effects of some excitatory amino acid antagonists.
Pharmacol. Res. Commun. (1988) 20(5): 409-410.
- FRANK, C., SAGRATELLA, S., BENEDETTI, M., SCOTTI DE CAROLIS, A.
Comparative influence of calcium blockers and purinergic drugs on epileptiform bursting in rat hippocampal slices.
Brain Res. (1988) 441: 393-397.
- LONGO, V.G., DE MEDICI, D., GATTA, F., MASSOTTI, M.
Effects of drugs on the electrical activity of the red nucleus in the rabbit. Activation of benzodiazepine and barbiturate receptors.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(3): 371-376.
- LONGO, V.G., MASSOTTI, M., DE MEDICI, D., VALERIO, A.
Modifications of brain electrical activity after activation of the benzodiazepine receptor types in rats and rabbits.
Pharmacol. Biochem. Behav. (1988) 29: 785-790.
- MELE, L., MASSOTTI, M., GATTA, F.
Neuropharmacology of several beta-carboline derivatives and their 9-acetylated esters. *In vivo* versus *in vitro* studies in the rabbit.
Pharmacol. Biochem. Behav. (1988) 30: 5-11.
- NIGLIO, T., POPOLI, P., CAPORALI, M.G., SCOTTI DE CAROLIS, A.
Antiepileptic effects of N⁶-L-phenylisopropyladenosine (L-PIA) on penicillin-induced epileptogenic focus in rabbits.
Pharmacol. Res. Commun. (1988) 20(7): 561-572.
- POPOLI, P., BENEDETTI, M., SCOTTI DE CAROLIS, A.
Anticonvulsant activity of carbamazepine and N⁶-L-phenylisopropyladenosine in rabbits. Relationship to adenosine receptors in central nervous system.
Pharmacol. Biochem. Behav. (1988) 29: 533-539.
- POPOLI, P., PEZZOLA, A., SCOTTI DE CAROLIS, A.
Effects of calcium antagonist nimodipine on pentylenetetrazole-induced seizures in rats and rabbits.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1988) 292(1/2): 58-67.
- SETTIMI, G., DEL GIUDICE, M.R., FERRETTI, R., GATTA, F.
Beta-carbolines as agonistic or antagonistic benzodiazepine receptor ligands. I. Synthesis of some 5-, 6- and 7-amino derivatives of 3-methoxycarbonyl-beta-carboline (beta-CCM) and of 3-ethoxycarbonyl-beta-carboline (beta-CCE).
J. Heterocycl. Chem. (1988) 25: 1391-1397.

VALERIO, A., MASSOTTI, M.

Electroencephalographic changes after short-term exposure to agonists of benzodiazepine receptors in the rat.

Pharmacol. Biochem. Behav. (1988) 29: 791-795.

Sottoprogetto 3:

ARANCIA, G., MALORNI, W., CRATERI TROVALUSCI, P., ISACCHI, G., GIANNELLA, G., DE MARTINO, C.

Differential effect of Lonidamine on the plasma membrane ultrastructure of normal and leukemic human lymphocytes.

Exp. Mol. Pathol. (1988) 48: 37-47.

ARANCIA, G., MOLINARI, A., CRATERI, P., CALCABRINI, A., SILVESTRI, L., ISACCHI, G.

Adriamycin-plasma membrane interaction in human erythrocytes.

Eur. J. Cell Biol. (1988) 47: 379-387.

BETTO, P., CASINOVI, C.G., GABRIELE, R., GRANDOLINI, G., MENICHINI, F.

Estudio sistemático de los componentes menores de la *Artemisia arborescens* L. (Compositae) de Calabria.

Rev. Latinoam. Quim. (1988) 19(1): 40-42.

CIGNITTI, M., SOCCORSI, L.

UV spectral study of ion-ligand interactions: alkali and alkaline earth cation binding to N-methyl-8-quinolone.

Inorg. Chim. Acta (1988) 142: 215-218.

FEDERICI, E., GALEFFI, C., NICOLETTI, M.

Constituents of *Araujia sericifera*.

J. Nat. Prod. (1988) 51(1): 189-190.

GALEFFI, C.

Standardizzazione dei preparati a base di piante officinali.

TMA (1987) 2: 5-11. (Pervenuta nel 1988).

GALEFFI, C., AONZO, E.

Separation of ergotoxine into ergocomine, ergocryptine and ergocristine by counter-current distribution. IV. The separation of *Claviceps* sp. alkaloids.

In: 2. *International conference on Pharmacopoeias*, Istituto Superiore di Sanità, Rome, December 9-11, 1985. Bologna, Editrice Compositori, 1988. pp. 175-180.

GALEFFI, C., MARINI-BETTOLO, G.B.

New approaches to the utilization of plants in the preparation of pharmaceuticals and insecticides.

Fitoterapia (1988) 59(3): 179-205.

GAMBARO, V., GARBARINO, J.A., GALEFFI, C., NICOLETTI, M., MESSANA, I., MARINI-BETTOLO, G.B.

Constituents of *Jacaranda mimosaeifolia*.

Rev. Latinoam. Quim. (1988) 19(1): 17-19.

GRANDOLINI, G., CASINOVI, C.G., BETTO, P., FARDELLA, F., MENICHINI, F., GABRIELE, R., BARBETTI, P., KAJTAR-PEREDY, M., RADICS, L.

A sesquiterpene lactone from *Artemisia arborescens*.

Phytochemistry (1988) 27(11): 3670-3672.

LA MANNA, G., CIGNITTI, M., NOTARO, C.E.

Protonation of Acetamidoxine: An ab-initio molecular orbital study.

J. Mol. Struct. (THEOCHEM) (1988) 166: 439-444.

MALORNI, W., ARANCIA, G., DE MARTINO, C., NISTA, A., ACCINNI, L., MASELLA, R., CANTAFORA, A.

On the mechanism of action of Lonidamine: a study on human erythrocyte membrane.
Exp. Mol. Pathol. (1988) 49: 361-372.

NICOLETTI, M., GALEFFI, C., MESSANA, I., MARINI-BETTOLO, G.B., GARBARINO, J.A., GAMBARO, V.

Phenylpropanoid glycosides from *Calceolaria hypericina*.
Phytochemistry (1988) 27(2): 639-641.

NICOLETTI, M., GALEFFI, C., MULTARI, G., GARBARINO, J.A., GAMBARO, V.

Polar constituents of *Calceolaria ascendens*.
Planta Med. (1988) (4): 347-348.

ZUPI, G., MARANGOLO, M., ARANCIA, G., GRECO, C., LAUDONIO, N., IOSI, F., FORMISANO, G., MALORNI, W.

Modulation of the cytotoxic effect of 5-fluorouracil by N-methylformamide on a human colon carcinoma cell line.
Cancer Res. (1988) 48: 6193-6200.

Sottoprogetto 4:

CARLI, F., IAMARTINO, P., CIRANNI SIGNORETTI, E.

The influence of granulation process and surfactants on the biopharmaceutical properties of phenylbutazone tablets.
Drugs Dev. Ind. Pharm. (1988) 14(12): 1713-1734.

CAROLI, S., MAZZEO FARINA, A., LAURENZI, A., SENOFONTE, O., VIOLANTE, N.

Determination of sulphur in coal products by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry.
J. Anal. Atom. Spectrom. (1988) 3: 245-248.

CAVINA, G., GALLINELLA, B., PORRA', R., PECORA, P., SURACI, C.

Carotenoids, retinoids and alpha-tocopherol in human serum: identification and determination by reversed phase HPLC.
J. Pharm. Biomed. Anal. (1988) 6(3): 259-269.

CAVINA, G., VALVO, L., GALLINELLA, B., PORRA', R., BULZICCO, E.

Qualification of an HPLC pharmacopoeial method for related substances analysis.
In: 2. *International conference on Pharmacopoeias*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9-11, 1985. Bologna, Editrice Compositori, 1988. pp. 15-27.

CIRANNI SIGNORETTI, E., DELL'UTRI, A., PAOLETTI, L., BATISTI, D., MONTANARI, L.

Parenteral solutions: nature of particulate matter.
Drugs Dev. Ind. Pharm. (1988) 14(1): 1-12.

CIRANNI SIGNORETTI, E., DE MARCHI, G., DE MARTIIS, F.

Perspectives et limites du procédé d'enrichissement des impuretés dans la pratique des Pharmacopées.
In: 2. *Conférence internationale sur les Pharmacopées*. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9-11, 1985. Bologna, Editrice Compositori, 1988. pp. 79-83.

CIRANNI SIGNORETTI, E., DE SENA, C., DELL'UTRI, A., ALIMONTI, S.

An investigation into eventual interactions between clenbuterol and some mucolytic drugs by differential scanning calorimetry.
Drugs Dev. Ind. Pharm. (1988) 14(9): 1167-1184.

- DE ANGELIS, T., MORETTI, G., PARISI, G., SALVATORE, G.
Uterotrophic effect on rats by cutaneous administration of oestrogens.
J. Appl. Cosmetol. (1988) 6: 31-36.
- DI TULLIO, M.T., ZUCCARO, P., PACIFICI, R., CASALE, F., INDOLFI, P., GIULIANO, M.,
DI MARTINO, L., CORVINO, C., GUANDALINI, S., PETTOELLO MANTOVANI, M.
Correlazione tra parametri farmacocinetici della 6-mercaptopurina e analisi gascromatografica
dell'idrogeno nel malassorbimento di lattosio in bambini leucemici in terapia antineoplastica.
Riv. Ital. Pediatr. (1988) 5(Suppl. 1): 41.
- GAGLIARDI, L.
Classificazione dei conservanti elencati dalla legge 11/10/86, n. 713, sulla produzione e la
vendita dei prodotti cosmetici.
Econ. Farm. (1988) 8(1): 13-15.
- GAGLIARDI, L.
Determinazione per HPLC di alcuni filtri solari impiegati nei cosmetici.
Cosmesi Dermatol. (1988) 20(4): 51-68.
- GAGLIARDI, L., AMATO, A., CAVAZZUTTI, G., TONELLI, D., MONTANARELLA, L.
HPLC - Identificazione e dosaggio del perossido di benzoile in formulazioni per uso topico
mediante HPLC.
Varian News (1988) 11: 25-29.
- GAGLIARDI, L., AMATO, A., CAVAZZUTTI, G., TONELLI, D., MONTANARELLA, L.
Identification of xanthene dyes in lipsticks by reversed-phase high-performance liquid
chromatography.
J. Chromatogr. (1988) 488: 296-300.
- GAGLIARDI, L., CAVAZZUTTI, G., RUGGIERI, G.
Determinazione per HPLC di alcuni filtri solari impiegati nei cosmetici.
Cosmesi Dermatol. (1988) 21(4): 62-70.
- GAGLIARDI, L., DE SALVO, A.
Classificazione chimica dei filtri solari elencati nella legge 713/86.
Econ. Farm. (1988) 8(1): 27-30.
- MAZZEO FARINA, A.
The determination of lactate or acetate in intravenous infusions and haemodialysis solutions by
¹H NMR spectroscopy.
Spectrosc. Lett. (1988) 21(9/10): 947-957.
- MAZZEO FARINA, A., IORIO, M.A., DOLDO, A.
Quantitative PMR spectroscopy of drugs in pharmaceutical forms. Determination of
fenfluramine, diethylpropion, methyl dopa and 2-acetoxy-4-trifluoromethylbenzoic acid.
Spectrosc. Lett. (1988) 21(6): 455-467.
- MAZZEO FARINA, A., LAURENZI, A.
Determination of aluminium in dialysis fluids.
In: 2. *International conference on Pharmacopoeias*. Istituto Superiore di Sanità. Rome,
December 9-11, 1985. Bologna, Editrice Compositori, 1988. pp. 157-162.
- MONTANARELLA, L., GAGLIARDI, L.
Analysis of preservatives in cosmetics.
Int. Lab. (1988) 18(9): 40-43.
- QUAGLIA, M.G., MAZZEO FARINA, A., FANALI, S.
Determination of chlorthalidone and its impurities in bulk and in dosage forms by high-
performance thin-layer chromatographic densitometry.
J. Chromatogr. (1988) 456: 435-439.

SALVATORE, G., DE ANGELIS, T., MORETTI, G., BARTOLINI, G., PARISI, G.

Biological detection of oestrogens in cosmetics.

J. Appl. Cosmetol. (1987) 5: 159-170. (Pervenuta nel 1988).

SCARANO, E., BIANCO, A., MAZZEO, P., MAZZEO FARINA, A., MIRANDA, M.

Il poco e il rarefatto.

Rass. Chim. (1988) 3: 131-137.

SOTTOCOMMISSIONE PRODOTTI COSMETICI E DI IGIENE PERSONALE

Le nitrosammine nei prodotti cosmetici.

Riv. Sostanze Grasse (1988) 65: 25-31.

Sottoprogetto 5:

AVICO, U.

Assessment of drug abuse in Italy. June 1987.

In: *Epidemiology of drug abuse in the United States and Europe*. CEWG Proceedings of the Drug abuse epidemiology conference. Rome, June 7-10, 1988. US Department of Health and Human Services. Rockville, MD, NIDA Ed., 1988. pp. 335-348.

AVICO, U.

I trattamenti di disassuefazione dei tossicodipendenti: aspetti problematici, culturali, propedeutici per un approccio valutativo dell'intervento dei servizi.

In: *Il nuovo bollettino di farmacologia clinica*. Napoli, USL 37, 1988. Vol. 11, n. 2, pp. 83-92.

BERTI, C., PALMONARI, A., MACCHIA, T.

Drug abuse prevention: changes of attitudes towards drugs in a sample of adolescents and young people.

In: *Epidemiology of drug abuse in the United States and Europe*. CEWG Proceedings of the Drug abuse epidemiology conference. Rome, June 7-10, 1988. US Department of Health and Human Services. Rockville, MD, NIDA Ed., 1988. pp. 349-356.

MACCHIA, T., AVICO, U.

Cocaine misuse in selected areas: Rome (preliminary results). June 1988.

In: *Epidemiology of drug abuse in the United States and Europe*. CEWG Proceedings of the Drug abuse epidemiology conference. Rome, June 7-10, 1988. US Department of Health and Human Services. Rockville, MD, NIDA Ed., 1988. pp. 365-373.

MACCHIA, T., AVICO, U.

Standardizzazione di indicatori diretti e indiretti di abitudine alcolica.

In: *La dipendenza alcolica*. S.D. Ferrara, L. Gallimberti (Eds). Padova, Edizioni Turato, 1988. (ARFI Ricerca, Monografia 1). pp. 119-127.

PACIFICI, R., ZUCCARO, P., AVICO, U.

Immunoconsequences of drug abuse. June 1988.

In: *Epidemiology of drug abuse in the United States and Europe*. CEWG Proceedings of the Drug abuse epidemiology conference. Rome, June 7-10, 1988. US Department of Health and Human Services. Rockville, MD, NIDA Ed., 1988. pp. 383-386.

ZAMPIERI, A., ZUCCARO, P.

Il fumo.

Salute e Territorio (1987) 57: 38-40. (Pervenuta nel 1988).

Altre ricerche:

BETTO, P., RICCIARELLO, G., GIAMBENEDETTI, M., LUCARELLI, C., RUGGERI, S., STOCCHI, F.

Improved high-performance liquid chromatographic analysis with double detection system for

L-DOPA, its metabolites and carbidopa in plasma of parkinsonian patients under L-DOPA therapy.

J. Chromatogr. (1988) 459: 341-349.

CAROLI, S., MAZZEO FARINA, A., LAURENZI, A., SENOFONTE, O., VIOLANTE, N.

Determination of sulphur in coal products by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry.

J. Anal. Atom. Spectrom. (1988) 3: 245-248.

Progetto ALIMENTI E SALUTE

L'attività di ricerca si è ulteriormente orientata sulla valenza nutrizionale di alimenti per la prima infanzia e sul significato di parametri biochimici in alcune patologie infantili; sulla contaminazione chimica e microbiologica degli alimenti di origine endogena ed esogena al fine di individuare eventuali situazioni di rischio e definire criteri di intervento; sull'influenza delle tecnologie produttive sulla salubrità e sul valore nutrizionale degli alimenti. Nel campo delle intossicazioni e infezioni alimentari di origine microbiologica sono proseguiti gli studi sul botulismo e sulla presenza di virus in alimenti ittici.

I risultati ottenuti sono stati spesso riferimento per atti di indirizzo e di intervento per la tutela sanitaria degli alimenti a livello nazionale e comunitario.

Sottoprogetto 1 ("Problematiche relative all'impiego dei prodotti dietetici e della prima infanzia")

L'impegno sempre più diffuso dei prodotti dietetici e della prima infanzia comporta una serie di problematiche relative: a) ai riflessi sullo stato nutrizionale; b) all'influenza del processo tecnologico e di conservazione sulle caratteristiche del prodotto dietetico; c) all'eventuale presenza di sostanze indesiderate.

In quest'ambito sono state completate le ricerche inerenti l'influenza della dieta latte (naturale ed artificiale) sui livelli di aminoacidi plasmatici liberi e di acidi grassi eritrocitari del lattante sano. Parallelamente è stata anche studiata l'influenza della dieta sia sugli aminoacidi plasmatici liberi sia sui livelli serici di zinco di giovani soggetti celiaci.

Relativamente ai problemi che interessano le tecnologie alimentari è iniziato lo studio sulle quantità di furosina e piridosina in alcuni tipi di prodotti alimentari contenenti carboidrati e proteine sottoposti a trattamento tecnologico. È stato inoltre redatto un elaborato di servizio in cui vengono descritte 14 metodiche analitiche per il controllo dei lattici per l'infanzia e delle pappe per il divezzamento.

Per ciò che riguarda la presenza di sostanze indesiderate è stato modificato il metodo per la determinazione del glutine, permettendo di abbassare il limite di sensibilità. È stata ultimata l'indagine sull'eventuale presenza di nitrofurantici nei liofilizzati ed omogeneizzati a base di pollo destinati alla prima infanzia.

Sottoprogetto 2 ("Presenza ed effetti di contaminanti chimici e biologici negli alimenti")

Concluso lo studio inteso a verificare il grado di contaminazione di aflatoxina B₁, ocratossina A e zearalenone in ibridi di mais, è stata iniziata una ricerca per la valutazione dello stato di contaminazione da ocratossina A del riso integrale e di quello brillato. Gli studi sulla formazione di aldeide formica in alcune specie ittiche e di etilcarbammato in bevande alcoliche sono in fase avanzata ed i primi risultati evidenziano l'impatto sanitario delle problematiche affrontate. Nel quadro delle tematiche relative alla presenza di chemioantibiotici in tessuti animali sono in corso indagini sulle quantità residue di cloranfenicolo nelle uova di gallina trattate sperimentalmente, studiando parallelamente nuove metodiche microbiologiche per elevare la soglia di sensibilità nella ricerca dei residui di sulfamidici. Per quanto concerne la linea di ricerca relativa agli elementi in tracce nel latte, i risultati ottenuti evidenziano che i campioni di latte massa possono essere considerati esenti da picchi di contaminazione ambientale.

I risultati ottenuti nelle ingestioni medie potenziali di metalli tossici con le diete evidenziano che il consumo di prodotti quali pane e pasta integrali possono apportare un "intake" di cadmio superiore al limite consigliato dal WHO.

Sottoprogetto 3 ("Qualità igienico-sanitaria e valore nutrizionale degli alimenti in funzione delle tecnologie produttive e di conservazione")

I riflessi della tecnologia di produzione e di distribuzione sugli aspetti sanitari e nutrizionali degli alimenti sono stati oggetto di studio per il completamento e il proseguimento di alcune linee di ricerca già affrontate negli anni precedenti.

I settori coinvolti sono stati quelli delle paste alimentari, dei fast-food, degli oli, delle carni e dei prodotti ittici. Nel caso delle paste alimentari il confezionamento in laminati plastici in atmosfere modificate è stato studiato in relazione alla contaminazione da *S. aurei* con temperature e ambienti diversificati.

Per i fast-food è stata ultimata un'indagine che ha correlato il valore nutrizionale alla frazione lipidica di questo tipo di prodotti destinato particolarmente ai giovani mettendo in evidenza sbilanciamenti in quei prodotti sottoposti ad un processo di frittura. Nel campo degli oli la valutazione reale della qualità con

indici analitici oggettivamente validi, sia nel prodotto fresco che conservato ha portato all'elaborazione di metodi gascromatografici ad alta risoluzione.

Infine alcune tecnologie di lavorazione delle carni sono state studiate in relazione alla contaminazione batterica. L'ambiente di lavoro e di distribuzione è stato correlato alla contaminazione da specie microbiche, di cui alcune potenzialmente patogene.

Sottoprogetto 4 ("Intossicazioni ed infezioni alimentari")

Il sottoprogetto si è articolato, come nell'anno precedente, su cinque linee di ricerca.

Per quanto concerne la linea 4.1 sono stati conclusi gli studi sulla tossina ST della *Yersinia enterocolitica* negli alimenti e si è proceduto ad una sintesi delle esperienze tecnico-scientifiche accumulate nel corso di questi ultimi 5 anni.

La linea 4.2 ha avuto come punti principali lo studio del primo caso di botulismo infantile di tipo A e lo studio di profili elettroforetici delle proteine totali di ceppi di *Clostridium butyricum* tossigeni.

Nell'ambito della linea 4.3 sono stati iniziati studi sui meccanismi di depurazione dei mitili verso enterovirus (compreso il virus dell'epatite A), con particolare riguardo all'impiego degli agenti disinfettanti previsti dalla legge.

La linea di ricerca 4.4 si è conclusa nel 1987. Per quanto riguarda la linea di ricerca 4.5, sono stati esaminati formaggi freschi e molli per le caratteristiche igieniche. I ceppi di *Escherichia coli* isolati hanno evidenziato, mediante test *in vivo* ed *in vitro*, la presenza di enterotossina termolabile. Sono in corso ulteriori verifiche di altri caratteri di patogenicità. Sono in corso di elaborazione i risultati relativi a 10.000 analisi di campioni di latte e derivati monitorati per la presenza della *Listeria monocytogenes*.

Sottoprogetto 5 ("Aromi")

E' stata proposta, in sede di Consiglio d'Europa, una nuova classificazione delle piante aromatiche fondata sull'uso abituale delle stesse sia come alimenti che additivi, sulla presenza di principi attivi tossici e sulla disponibilità allo stato attuale d'informazioni sufficienti per una valutazione definitiva dell'idoneità delle stesse. Sono in corso programmi di raccolta dati su alcune specie vegetali aromatiche identificate oggetto di studio dal Consiglio d'Europa ed è stata completata la raccolta dati sui principi attivi tossici più significativi.

Per la definizione delle priorità ai fini della sperimentazione tossicologica è stata completata la raccolta dei dati quantitativi di sostanze aromatizzanti presenti in circa cento prodotti alimentari. Inoltre sono stati reperiti sia i dati relativi alla quantità di sostanze aromatizzanti prodotte per sintesi ed aggiunte agli alimenti come additivi, che la media annua del consumo di circa il 30% di questi alimenti. I risultati indicano che circa l'85% delle sostanze aromatizzanti considerate (320) sono "food predominant", mentre il restante 15% sono "additives predominant".

E' terminata la sperimentazione di teratogenesi classica eseguita su ratte Sprague-Dowley, alle quali è stato somministrato nell'acqua di bevande, dal 7° al 17° giorno di gestazione, glicirizzato di ammonio. Nelle madri dei due gruppi a dosaggio più elevato è stata osservata una marcata poliipne, mentre le loro nidiate hanno evidenziato un aumento dose-dipendente di anomalie e varianti ossee e renali e di emorragie. Attualmente è in corso la valutazione del potenziale teratogeno dell'aldeide cinnamica. Risultati preliminari indicano un aumento dei difetti di calcificazione delle ossa craniche.

Publicazioni

Sottoprogetto 1:

BELLOMONTE, G., BONIGLIA, C., CARRATU', B., FALCONIERI, P., FILESI, C., FRANCIOSA, G., GIAMMARIOLI, S., MOSCA, M., SANZINI, E., SIGNORETTI, A.

Studio mediante gascromatografia ad alta risoluzione sulla composizione degli acidi grassi eritrocitari nel lattante in relazione alla dieta.

Riv. Ital. Sostanze Grasse (1988) 65: 535-540.

BELLOMONTE, G., BONIGLIA, C., CARRATU', B., FILESI, C., GIAMMARIOLI, S., MOSCA, M., SANZINI, E.

L'alimentazione del lattante.

Biol. Oggi (1988) 1/2: 45-52.

BELLOMONTE, G., BONIGLIA, C., CARRATU', B., FILESI, C., GIAMMARIOLI, S., MOSCA, M., SANZINI, E.

I lattici speciali.

In: *Atti del 4. Corso di aggiornamento pluridisciplinare in pediatria*. Ostia Lido, 18-19 marzo 1988. pp. 57-60.

BELLOMONTE, G., SANZINI, E.

La fibra alimentare nell'infanzia.

In: *Atti del Convegno CUSANUS III. Aggiornamento di patologia, terapia e prevenzione in età pediatrica*. Bressanone, 10-12 giugno 1988. Coordinato da D. Girolamo e C. Imperato. Bologna, Tipografia TIPOCOLOR, 1988. pp. 5-8.

FILESI, C., MOSCA, M., BELLOMONTE, G., TERILLI, R.

Determinazione di eventuali residui di nitrofuranici mediante HPLC in prodotti a base di carne di pollo destinati alla prima infanzia.

Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment. (1988) 17(6): 473-476.

Sottoprogetto 2:

BALDINI, M., BOCCA, A., MOSCA, M.

Investigation of microelement content of bulk milk from different regions of Italy.

Food Addit. Contam. (1988) 5(1): 45-50.

BALDINI, M., CONI, E., VITTOZZI, L.

Significato sanitario della contaminazione del cadmio negli alimenti.

Biol. Oggi (1987) 3-4: 91-96. (Pervenuta nel 1988).

MICCO, C., MIRAGLIA, M., BENELLI, L., ONORI, R., IOPPOLO, A., MANTOVANI, AI.

Long-term administration of low doses of micotoxins in poultry.

2. Residues of ochratoxin A and aflatoxins in broilers and laying hens after combined administration of ochratoxin A and aflatoxin B₁.

Food Addit. Contam. (1988) 5(3): 309-314.

MICCO, C., MIRAGLIA, M., ONORI, R., BRERA, C., MANTOVANI, AI., IOPPOLO, A., STASOLLA, D.

Long-term administration of low doses of micotoxins to poultry. 1. Residues of aflatoxin B₁ and its metabolites in broilers and laying hens.

Food Addit. Contam. (1988) 5(3): 303-308.

MORETTI, G., AMICI, M., CAMMARATA, P., FRACASSI, F.

Identification of thyrostatic drug residues in animal thyroids by high-performance thin-layer chromatography and fluorescence reaction detection.

J. Chromatogr. (1988) 442 : 459-463.

Sottoprogetto 3:

BOCCA, A., DEL GIOVINE, L., DELISE, M., RONDINONE, R.

Grassi idrogenati in prodotti destinati ad una particolare fascia di età.

Riv. Ital. Sostanze Grasse (1988) 65: 271-275.

BOCCA, A., DELISE, M.

Quali grassi nei fast food? Uno sguardo alla frazione lipidica.

Boll. Chim. Ig. (1988) 39: 289-295.

OREFICE, L., GIZZARELLI, S., BUONAVOGLIA, C., BORGHESE, A., ROMITA, A., GIGLI, S.

Effect of some accelerated meat processings on microbiological characteristics of culled cow meat.

Microbiol. Aliments Nutr. (1988) 6: 139-145.

OREFICE, L., GIZZARELLI, S., DE FELIP, G.

Considerazioni su alcune metodologie di controllo microbiologico delle superfici di lavoro e cutanee.

Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment. (1988) 17(2): 121-128.

OREFICE, L., MAIOLATESI, R., DI VIRGILIO, A.

Indagini sulla contaminazione microbica delle superfici di alcuni ambienti di produzione e vendita degli alimenti.

Ig. Sanità Pubbl. (1988) 44(7/10): 267-275.

Sottoprogetto 4:

AURELI, P., COSTANTINI, A., FENICIA, L.

Valutazione del potere patogeno dell'*E. coli* isolato da formaggi: risultati preliminari.

Biol. Oggi (1988) 1/2: 52-58.

CROCI, L., DE FELIP, G., GIZZARELLI, S., OREFICE, L., TOTI, L.

Determination of *Yersinia enterocolitica* ST toxin in foods.

Microbiol. Alim. Nutr. (1988) 6: 95-100.

CROCI, L., DE FELIP, G., GIZZARELLI, S., OREFICE, L., TOTI, L.

Yersinia enterocolitica: considerazioni sul ruolo nella contaminazione degli alimenti.

Ig. Sanità Pubbl. (1988) 44(11/12): 369-387.

GIZZARELLI, S., TOTI, L., CROCI, L., OREFICE, L., DE FELIP, G., PASTORE, M.

Ricerca della tossina ST prodotta da *Yersinia enterocolitica* in molluschi lamellibranchi e in altri alimenti.

In: CNR. *Progetto Finalizzato per il Controllo delle Malattie da Infezione*. Atti della Riunione Plenaria delle Unità Operative. Pavia, 9-11 giugno 1986. A cura di F. Dianzani, E.G. Rondanelli, G. Schito, A. Zampieri. Firenze, Il Sedicesimo, 1988. pp. 84-87.

OREFICE, L.

Effetto di differenti livelli di saccarosio e di antifermentativi sullo sviluppo di *Yersinia enterocolitica*.

Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment. (1988) 17(6): 511-514.

TOTI, L., CROCI, L., DE MEDICI, D., FRANCO, E., GABRIELI, R., PANA', A.

Problemi connessi alla presenza di enterovirus nei molluschi eduli lamellibranchi.

Nuovi Ann. Ig. Microbiol. (1988) 39(3): 183-189.

Sottoprogetto 5:

ACHENE, L., DE VINCENZI, M.

Livelli quantitativi di sostanze volatili naturalmente presenti nel latte ed in prodotti lattiero-caseari.

Biol. Oggi (1988) 1/2: 79-88.

Progetto VALUTAZIONE E PIANIFICAZIONE DEI SERVIZI SANITARI**Sottoprogetto 1: ("Valutazione tecnologica")**

E' iniziata un'attività di monitoraggio dell'esperienza italiana sull'impiego dei dispositivi di assistenza cardiaca biventricolari in pazienti in attesa di trapianto cardiaco. A tal fine è stata realizzata una banca dati contenente informazioni tecniche su ciascuna esperienza.

Nell'ambito della valutazione delle protesi valvolari è stato completato un lavoro di rassegna riguardante tali dispositivi medici.

Nell'attività di valutazione funzionale dei pacemaker impiantabili, sono stati analizzati e valutati pacemaker di nuova concezione ed, inoltre, è stato completato lo studio del comportamento dei pacemaker in presenza di campi elettromagnetici statici.

E' stata curata la manutenzione e la correzione dei dati del "data base" sui dispositivi medici presenti sul mercato italiano, realizzato negli anni precedenti.

E' continuata la sperimentazione del prototipo del programma per la gestione automatizzata della manutenzione della strumentazione ospedaliera.

E' stata, infine, svolta l'attività preparatoria per l'attuazione del programma "Studio e realizzazione di una metodologia di intervento per la manutenzione delle attrezzature tecnico-sanitarie del Ministero della Sanità Mozambicano".

Sottoprogetto 2: ("Valutazione di interventi per problemi di particolare rilevanza")

Assumono particolare rilevanza le linee di ricerca sulla valutazione dell'assistenza in medicina generale e dell'assistenza ospedaliera in quanto hanno fornito, attraverso le evidenze offerte e gli strumenti prodotti, numerosi spunti alla stesura del Piano Sanitario Nazionale.

Gli studi condotti nella linea di ricerca 2.1, "Indicatori di case-mix ospedaliero", avevano come obiettivo la verifica dell'applicabilità nel nostro paese del sistema di DRG (Diagnosis Related Group) per la valutazione dell'attività ospedaliera e della qualità dell'assistenza. Nel corso dello studio è stata elaborata una proposta di ristrutturazione del flusso informativo dei dimessi dagli istituti di cura, che è stata approvata dal Consiglio Sanitario Nazionale e sostituirà dall'anno prossimo la rilevazione attualmente in corso a livello nazionale. Più in generale, il Piano Sanitario Nazionale indica nella metodologia sviluppata durante la linea di ricerca lo strumento da diffondere presso tutti gli ospedali italiani "per il controllo della produttività ospedaliera e delle strategie assistenziali", indicando anche precise scadenze per la diffusione.

Per quanto riguarda la linea 2.2, a conclusione della collaborazione europea sull'Atlante delle Morti Evitabili, è uscita la prima edizione per gli anni '74-'79 ed è in corso di allestimento la seconda edizione riguardante il periodo '79-'84. La collaborazione italiana ha riguardato l'analisi relativa alle associazioni tra ricoveri ospedalieri e morti evitabili.

Per la linea 2.3 è stato completato lo studio sull'eccesso di mortalità nei pazienti psichiatrici che pone con urgenza il problema della necessità di incrementare i servizi di assistenza psichiatrica sulla base dei risultati dell'analisi compiuta dall'equipe multidisciplinare e sull'applicazione di un nuovo strumento di valutazione della disabilità sociale e del carico familiare.

La linea di ricerca 2.4 "Valutazione della qualità dell'assistenza in medicina di base", che ha coinvolto 35 medici della Regione Emilia Romagna per un periodo di tre anni, ha prodotto le prime informazioni disponibili in Italia sul volume e sul contenuto dell'attività del medico di medicina generale e sulla qualità tecnico-scientifica dell'assistenza prestata. Nel corso dello studio sono stati inoltre messi a punto strumenti e validati metodi per la formazione permanente in medicina generale, che dovrebbe essere integrata nel processo di autovalutazione dell'attività assistenziale di ciascun medico. Da questo punto di vista i risultati di questa linea di ricerca hanno anticipato le indicazioni del Piano Sanitario Nazionale che si propone di promuovere attività di formazione e aggiornamento permanente e la promozione della qualità delle prestazioni sanitarie come azioni strategiche, di interesse comune per tutti i programmi.

Per quanto riguarda la linea 2.6 e sulla base dell'attività di sorveglianza epidemiologica dell'IVG (Interruzione Volontaria di Gravidanza), sono stati analizzati i dati dell'attività consultoriale nelle differenti regioni in cui, soprattutto nel sud, si è riscontrata una carenza sia della presenza sul territorio del Consultorio, sia della completezza dell'organico relativo. L'effetto di tale situazione si ripercuote anche su una mancata strategia organica di prevenzione (informazione individuale, procreazione consapevole) e sulla

carezza totale di attività informativa e didattica nelle scuole medie sulla fisiologia e fisiopatologia della riproduzione.

Infine per la linea di ricerca 2.7, "Epidemiologia e prevenzione degli incidenti stradali e domestici", che è strettamente collegata con il progetto prototipale SISI (Studio Italiano Sugli Incidenti), è stato applicato il protocollo di sorveglianza relativo alle procedure di rilevamento presso i centri di pronto soccorso con le regioni Liguria, Marche e Molise con l'identificazione dei centri di riferimento per le tre regioni interessate. Tale schema operativo, oltre ai dati di base e ai fattori di rischio attribuibili, indica le linee di prevenzione: di primo livello, onde evitare che si verifichi l'incidente (sicurezza stradale e degli ambienti di vita, alcolismo); di secondo livello, orientato a minimizzare i possibili danni durante lo svolgimento dell'incidente (ad es. casco, cintura di sicurezza, poggiatesta); di terzo livello, al fine di minimizzare i danni provocati dall'incidente avvenuto, fino alla guarigione clinica (tempi di pronto soccorso, strutture di pronto soccorso, indicazioni di intervento); di quarto livello (riabilitazione). In questo argomento il responsabile di tale linea di ricerca è stato chiamato per fornire il contributo alla legge di istituzione della patente europea e alle commissioni per la definizione del tasso alcolemico legale e sulla definizione delle caratteristiche dei metodi per la valutazione del tasso alcolemico nell'espriato.

Publicazioni

Sottoprogetto 1:

BARBARO, V., BARTOLINI, P., DEL GUERCIO, M., RISPOLI, E.

Optical-fibre apparatus for quantitative measurement of corneal transparency variation.
Med. Biol. Eng. Comput. (1988) 26: 225-227.

BARBARO, V., BEDINI, R., BOSI, C., IALONGO, D.

Pacemaker registration electronic-card. A proposal for a computerised system of storing of the pacemaker registration card.
Med. Prog. Technol. (1983) 14: 35-38.

Sottoprogetto 2:

BACIGALUPI, M., CECERE, F., ARCA', M., PERUCCI, C.A., MOROSINI, P.

La mortalità dei ricoverati negli ospedali psichiatrici pubblici della regione Lazio: primi risultati.
Epidemiol. Prev. (1988) 35: 11-16.

COPPO, P., MOROSINI, P.

Epidémiologie psychiatrique.
In: *Médecine traditionnelle, psychiatrie et psychologie en Afrique*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1988. pp. 81-130.

DE BLASIO, R., SPINELLI, A., GRANDOLFO, M.E.

Applicazione di un modello matematico alla stima degli aborti ripetuti in Italia.
Ann. Ist. Super. Sanità (1988) 24(2): 331-338.

European Community Atlas of Avoidable Death. W.W. Holland (Ed.). Oxford University Press, 1988.

GRANDOLFO, M.E., SPINELLI, A.

Analisi dei tassi di abortività in Italia e loro tendenze.
In: *Atti del Convegno "L'interruzione volontaria di gravidanza: problemi, esperienze, tendenze, prevenzione."* Roma, 27-28 novembre 1986. Palermo, Edizioni COFESE, 1988. pp. 9-23.

GRANDOLFO, M.E., SPINELLI, A.

I costi dell'IVG e l'efficienza dei servizi.
In: *Atti del Convegno "L'interruzione volontaria di gravidanza: problemi, esperienze, tendenze, prevenzione."* Roma, 27-28 novembre 1986. Palermo, Edizioni COFESE, 1988. pp. 135-146.

- GRANDOLFO, M.E., SPINELLI, A.
La sorveglianza epidemiologica dell'aborto volontario in Italia. Possibilità di prevenzione.
Med. Riv. EMI (1988) 8: 87-90.
- JASCONE, P., TAGGI, F.
Variazione della prevalenza d'uso del casco nella guida delle due ruote motorizzate indotta dall'introduzione della legge d'obbligo: risultati nazionali.
Boll. Coll. Med. Ital. Trasp. (1988) 2: 5-10.
- MOROSINI, P.L.
Italy.
In: *Medical manpower in the European Community*. H. Viehues (Ed.). Berlin, Springer Verlag, 1988. pp. 147-158.
- MOROSINI, P., VELTRO, F., CERRETA, A., GAIO, A., PALOMBA, U., VENTRA, C.
Disabilità sociale e carico familiare.
Riv. Sper. Freniatr. (1988) 112(3): 541-563.
- REPETTO, F., FORMIGARO, F., FERRARI, P., FRASCAROLI, G., LORA, A., MAGNANI, G., MASTROENI, A., TRAVASSO, B., MOROSINI, P.L.
Stima dell'incidenza ospedaliera di schizofrenia in Lombardia.
Epidemiol. Prev. (1988) 34: 20-25.
- SERVADEI, F., CIUCCI, G., MORICHETTI, A., MENGOZZI, U., PIOLA, C., CATALDI, W., PAPPALARDO, G., TAGGI, F., PASINI, T., PISCAGLIA, M.G., RAVAGLIA, M.
Ricerca per un protocollo. Proposta di ricerca clinica in pazienti ricoverati dopo trauma cranico "minore": risultati di precedenti ricerche, indicazioni al ricovero e implicazioni diagnostiche terapeutiche.
Pronto Soccorso (1988) 5(3): 8-11.
- SERVADEI, F., CIUCCI, G., MORICHETTI, A., PAGANO, F., BURZI, M., STAFFA, G., PIAZZA, G., TAGGI, F.
Skull fracture as a factor of increased risk in minor head injuries. Indication for a broader use of cerebral computed tomography scanning.
Surg. Neurol. (1988) 30: 364-369.
- SERVADEI, F., CIUCCI, G., PIAZZA, G., BIANCHEDI, G., REBUCCI, G., GAIST, G., TAGGI, F.
A prospective clinical and epidemiological study of head injuries in Northern Italy: the Comune of Ravenna.
Ital. J. Neurol. Sci. (1988) 9: 449-457.
- SPINELLI, A., GRANDOLFO, M.E.
Caratteristiche delle donne che si sottopongono ad IVG e "problema" degli aborti ripetuti.
In: *Atti del Convegno "L'interruzione volontaria di gravidanza: problemi, esperienze, tendenze, prevenzione."* Roma, 27-28 novembre 1986. Palermo, Edizioni COFESE, 1988. pp. 25-36.
- TAGGI, F.
Safety helmet law in Italy.
Lancet (1988) 23: 182.
- TAGGI, F., ERCOLANI, E.G., DI GRUTTOLA, P.
Pedoni e incidenti stradali. Aspetti generali del fenomeno e considerazioni statistico-epidemiologiche su una casistica specifica.
Boll. Coll. Med. Ital. Trasp. (1988) 3: 67-75.

- TAGGI, F., JASCONE, P.**
Aspetti di epidemiologia e prevenzione del trauma cranico e risultati nazionali della legge sull'uso obbligatorio del casco.
Riv. Giurid. Polizia Locale (1988) 5(6): 713-718.
- TARONI, F., BEVAN, G.**
I gruppi di diagnosi iso-risorse (Diagnosis-Related Groups - DRG) per la valutazione dell'attività ospedaliera.
In: *L'azienda Sanità*. Regione Emilia-Romagna (Ed.). Milano, Franco Angeli, 1988. pp. 164-190.
- TARONI, F., GHISELLI, P.C.**
La definizione del case-mix ospedaliero: sistemi di finanziamento o strumenti di valutazione?
In: *L'azienda Sanità*. Atti del Convegno internazionale. Bologna, 14-16 ottobre 1986. A cura dell'Assessorato alla Sanità Emilia-Romagna. Bologna, Tipografia Compositori, 1988. pp. 345-368.
- TARONI, F., GHISELLI, P.C.**
Utilizzazione dei Diagnosis Related Group per la valutazione dell'attività ospedaliera.
QA (1988) 2/3: 101-108.
- TARONI, F., MARANGOLO, M., GHISELLI, P.C., ZAPPI, A.**
Problemi di applicazione dei DRGs: la significatività clinica.
In: *L'azienda Sanità*. Atti del Convegno internazionale. Bologna, 14-16 ottobre 1986. A cura dell'Assessorato alla Sanità Emilia-Romagna. Bologna, Tipografia Compositori, 1988. pp. 399-407.
- TARONI, F., STIASSI, R.**
La valutazione della qualità della assistenza in medicina generale. L'indagine AMeBEV nella regione Emilia-Romagna.
In: *Atti del Convegno "Valutare per migliorare, qualificare, garantire l'assistenza sanitaria e le cure mediche"*. Bologna, 11-13 giugno 1987. Bologna, Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, 1988. pp. 145-150.
- TARONI, F., TRAVERSA, G.**
Educational implications of quality of care evaluation in general practice: antibiotic prescribing in sore throat.
In: *System science in health care. 2. Health care system and actors*. Proceedings of the 4. International conference of the ISSSHC. Lyon, July 4-8, 1988. G. Duru *et al.* (Eds). Paris, Masson, 1988. pp. 459-461.
- TARONI, F., TRAVERSA, G.**
Valutazione della qualità della assistenza in medicina generale. Riflessioni su un'esperienza.
QA (1988) 1: 44-48.
- VELTRO, F., MOROSINI, P.**
Una rassegna critica dei contributi degli autori stranieri sull'assistenza psichiatrica in Italia.
Riv. Sper. Freniatr. (1988) 112 (Suppl. 3): 616-628.