

ATTI PARLAMENTARI
X LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XXXVI
N. 4

RELAZIONE

sul programma dell'Istituto superiore di Sanità per
l'esercizio finanziario 1991 e sui risultati dell'attività
svolta nell'esercizio 1989

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

PRESENTATA DAL MINISTRO DELLA SANITÀ
(DE LORENZO)

Trasmessa alla Presidenza il 7 giugno 1991

PAGINA BIANCA

PAGINA BIANCA

PAGINA BIANCA

INDICE

L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ: compiti, strutture e finanziamenti.....Pag.	1
Tabella 1. - Personale in servizio, ex lege 312/1980	3
Tabella 2. - Consuntivo di spesa	3
Tabella 3. - Consuntivo delle entrate	3
Tabella 4. - Convenzioni	3
Tabella 5. - Attività di controllo	4
Tabella 6. - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (dalla sua costituzione al 31/12/1989)	6
Tabella 7. - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare	6
Tabella 8. - 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)	7
Tabella 9. - Pubblicazioni	8
Tabella 10. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto	8
Tabella 11. - Visite	8
INTRODUZIONE	9
Attività di ricerca	10
Attività di controllo, sorveglianza e prevenzione	12
Attività culturale e didattica	25
ATTIVITA' DI RICERCA	31
Articolazione dei progetti di ricerca	33
Progetto MALATTIE INFETTIVE	35
Progetto PATOLOGIA NON INFETTIVA	57
Progetto AMBIENTE	71
Progetto FARMACI	103
Progetto ALIMENTI E SALUTE	113
Progetto VALUTAZIONE E PIANIFICAZIONE DEI SERVIZI SANITARI	117
PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE FUTURE	121

PAGINA BIANCA

ISTISAN 91/10
(ISSN-0391-1675)

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

**Relazione
del Ministro per la Sanità al Parlamento
sul programma dell'Istituto Superiore di Sanità
per l'esercizio finanziario 1991
e sui risultati dell'attività svolta
nell'esercizio 1989**

ai sensi dell'art. 25 della Legge 7/8/1973, n. 519

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Relazione del Ministro per la Sanità al Parlamento sul programma dell'Istituto Superiore di Sanità per l'esercizio finanziario 1991 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1989, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7/8/1973, n. 519.

Mar 91, 124 p. Rapporti ISTISAN 91/10 (In Italiano)

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1989 e i programmi futuri per il 1991. La relazione contiene dati statistici sulla struttura dell'Istituto e sulle attività istituzionali. L'introduzione, che sottolinea alcuni degli eventi più significativi dell'Istituto, è seguita da una sintesi dell'attività svolta nell'ambito dei sei progetti di ricerca, suddivisi per sottoprogetti, con l'elenco dei contributi pubblicati nel 1989.

Parole chiave: Istituto Superiore di Sanità, Relazioni annuali.

Istituto Superiore di Sanità, Rome (Italy)

Report of the Minister of Health to the Parliament on the programme of the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) for financial year 1991 and on the results of the activities carried out in 1989, according to art. 25 of Law 7/8/1973, n. 519.

Mar 91, 124 p. Rapporti ISTISAN (ISTISAN Reports) 91/10 (In Italian)

The results of the activities carried out at the Istituto Superiore di Sanità and the future programmes are here presented. The report contains statistical data on the structure of the Institute and institutional activities. The introduction, which emphasizes some of the most significant results achieved in the Institute, is followed by a synthesis of the activities carried out within the six research projects, each one divided into subprojects, with a list of the papers published in 1989.

Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità.

L'Istituto Superiore di Sanità: compiti, strutture e finanziamenti

L'Istituto Superiore di Sanità è uno dei maggiori centri di ricerca in Italia, dotato di strutture e ordinamento particolari e di autonomia scientifica. Istituito nel 1934, è dal 1978 l'organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria, l'Istituto esplica attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica; esegue controlli di Stato, controlli analitici ed esami tecnici di brevetti e di progetti per la parte igienico-sanitaria; elabora norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, prodotti, attività ed opere nel settore igienico-sanitario; provvede alla conservazione, distribuzione e preparazione degli standard biologici; compie indagini in relazione all'ambiente (assetto territoriale, acque, aria, suolo); esercita vigilanza sugli istituti zooprofilattici; promuove ed organizza convegni e corsi di aggiornamento ed addestramento tecnico-scientifico per gli operatori sanitari del paese; provvede all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo; collabora con il Ministro per la Sanità all'elaborazione ed attuazione della programmazione sanitaria.

L'Istituto collabora inoltre con organizzazioni ed istituzioni scientifiche internazionali, quali l'OMS, la CEE e l'OCSE, per lo svolgimento di attività di ricerca.

Le attività di ricerca e di controllo dell'Istituto Superiore di Sanità rappresentano l'espressione diretta delle sue funzioni e sono in continuo sviluppo conformemente all'obiettivo dell'Istituto stesso di divenire forza trainante del Servizio Sanitario Nazionale per la promozione della salute pubblica.

Si riporta di seguito l'articolazione dell'Istituto in Laboratori e Servizi relativa all'anno 1989.

Istituto Superiore di Sanità

Direttore: Francesco Antonio Manzoli

Laboratori:

Alimenti

Direttore: Angelo Stacchini

Batteriologia e Micologia Medica

Direttore: Antonio Cassone

Biochimica Clinica

Direttore: Anna Maria Salvati (f.f.)

Biologia Cellulare

Direttore: Giuliano D'Agnolo

Chimica del Farmaco

Direttore: Carlo Giulio Casinovi

Ematologia ed Oncologia

Direttore: Cesare Peschle

Epidemiologia e Biostatistica

Direttore: Alfredo Zampieri

Farmacologia

Direttore: Vincenzo Longo

Fisica

Direttore: Eugenio Tabet

Fisiopatologia di Organo e Sistema

Direttore: Giorgio Bignami (f.f.)

Igiene Ambientale

Direttore: Silvano De Fulvio

Immunologia

Direttore: Giuseppe Vicari

Ingegneria Biomedica

Direttore: Aurelia Sargentini

Medicina Veterinaria

Direttore: Giordano De Felip

Metabolismo e Biochimica Patologica

Direttore: Giovanni Serlupi Crescenzi

Parassitologia

Direttore: Adriano Mantovani

Tossicologia Applicata

Direttore: Ivano Camoni (f.f.)

Tossicologia Applicata ed Ecotossicologia

Direttore: Angelo Carere

Ultrastrutture

Direttore: Gianfranco Donelli

Virologia

Direttore: Giovanni Battista Rossi

Servizi tecnici:*Segreteria per le Attività Culturali*

Direttore: Emilia Elliot (f.f.)

Servizio per le Attività Editoriali

Direttore: Vilma Alberani (f.f.)

Servizio Biologico

Direttore: Aristide Carilli

Documentazione

Direttore: Marcella Magliola

Elaborazione Dati

Direttore: Giorgio Cortellessa

Ufficio Tecnico

Direttore: Paolo Casini

Biblioteca:

Direttore: Maria Teresa Berruti

Servizi Amministrativi e del Personale:

Direttore: Bruno Sciotti

Tabella 1. - Personale in servizio, ex lege 312/1980

Dirigenti di ricerca	92
Ricercatori	244
Dirigenti amministrativi	13
Funzionari amministrativi	29
Capi tecnici	282
Collaboratori amministrativi	59
Operatori tecnici specializzati laboratorio	316
Operatori amministrativi	119
Agenti ausiliari di laboratorio	208
Operai	26
TOTALE	1.388

Nel 1989 l'Istituto ha ospitato 646 laureati e tecnici di laboratorio, italiani e stranieri, 22 dei quali con borse di studio, 405 con incarichi di ricerca e collaborazione tecnica e 219 con prestazioni varie di servizio

Tabella 2. - Consuntivo di spesa (milioni di lire)*Gestione di competenza*

Acquisto di beni e servizi	20.481
Spese per il personale	57.106
Spese in conto capitale	12.421
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000
Progetto di ricerca AIDS	19.000
Centro operativo AIDS	2.450

Finanziamenti da altri enti

CNR	2.374
Ministero affari esteri	9.027
Altri enti pubblici e locali	1.351
Finanziamenti dall'estero	2.529
Altre Amministrazioni centrali	550

Tabella 3. - Consuntivo delle entrate (milioni di lire)*Prestazioni da servizi*

Entrate	928
---------	-----

Tabella 4. - Convenzioni

<i>OMS</i>	<i>CEE</i>	<i>CNR</i>	<i>Altre</i>
10	27	68	83

Tabella 5. - Attività di controllo

TIPI DI CONTROLLO	NUMERO		
	Controlli	Ispezioni	Pareri
MALATTIE INFETTIVE			
Controllo vaccinazione anti-Epatite B del personale ISS	63	-	-
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.732	1	21
Identificazione e tipizzazione di ceppi di germi patogeni	1.449	-	37
Identificazione e tipizzazione di ceppi influenzali	120	-	-
Ricerche epidemiologiche sull'Epatite virale HBV-DNA ed altri marcatori sierici	13	-	5
AMBIENTE			
Analisi chimiche dell'aria	-	-	27
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	19	-	89
Analisi chimiche e microbiologiche di fanghi industriali e civili	66	-	-
Analisi chimiche e microbiologiche del suolo	-	-	7
Controlli biotossicologici	1	3	4
Controlli in ambienti confinati	11	1	56
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	78	3	24
Impatto ambientale	-	-	20
Inquinamento da rifiuti	-	-	3
Microinquinanti tossici	30	-	-
Pesticidi	170	40	54
Radiazioni ionizzanti	11	-	26
Radiazioni non ionizzanti	14	-	18
Sostanze e preparati pericolosi:			
- Valutazioni chimico-tossicologiche	38	10	170
- Mutagenesi-cancerogenesi	1	-	5
- Analisi chimiche della contaminazione da PCDD e PCDF	15	-	-
FARMACI			
Diagnostici	223	-	19
Plasma ed emoderivati:			
- Immunoglobuline	62	1	26
- Albumina	2	-	2
- Altri emoderivati	-	11	6
Presidi chimici	3	-	-
Presidi medici	430	-	590
Prodotti vari	6	-	-
Protocolli RIA per HBsAg di emoderivati	-	-	517
Sieri e vaccini per uso umano:			
- Sieri	17	-	2
- Vaccini batterici	46	-	7
- Vaccini virali	200	-	117

Tabella 5. - Attività di controllo (segue)

TIPI DI CONTROLLO	NUMERO		
	Controlli	Ispezioni	Pareri
Sieri e vaccini per uso veterinario:			
- Sieri	4	-	-
- Vaccini batterici	16	2	6
- Vaccini virali	32	-	13
Soluzioni infusionali	97	-	12
Sostanze ad azione curarizzante	39	-	-
Specialità medicinali	161	-	101
ALIMENTI			
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	635	-	27
Alimenti lipidici	577	-	7
Chimica dei cereali	332	-	39
Controlli istologici, biologici e biotossicologici	22	-	2
Dietetici	205	-	22
Igiene delle tecnologie alimentari	510	3	11
Microbiologia degli alimenti	522	-	30
Residui di analisi chimiche	20	-	10
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	229	-	55
Stipiti microbici di riferimento	-	-	-
VARIE			
Analisi elementari	2.000	-	-
Analisi per spettrometria di massa	14	-	-
Analisi di tessuti animali	50	-	-
Apparecchiature RMN	-	52	27
Controllo delle Buone Pratiche di Laboratorio	2	-	1
Cosmetici	12	-	2
Epidemiologia veterinaria	-	-	18
Problemi sanitari	11	-	16
Residui anabolizzanti	243	1	6
Stabulazione e norme di sicurezza nell'uso dei primati nella sperimentazione	-	-	2

Tabella 6. - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (dalla sua costituzione al 31/12/1989)

PRATICHE PERVENUTE		535
<i>Pratiche restituite al Ministero:</i>		
- non di competenza	101] 184
- per carenza di documentazione	21	
- nuova deliberazione	37	
<i>Pratiche ritirate dalle Ditte</i>	25] 184
<i>Pratiche di competenza:</i>		
- con parere favorevole	268] 351
- con parere non favorevole	53	
- in corso di esame	30	

Tabella 7. - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare

Domande di autorizzazione all'installazione e uso di apparecchiature RMN ad uso diagnostico presso presidi pubblici e privati, pervenute all'Istituto Superiore di Sanità dal 1986 al 1989

	1986	1987	1988	1989	totale
Pubblico	7	5	12	3	27*
Privato	11	12	13	18	54

*Cinque acquistate con fondi privati

Apparecchiature RMN ad uso diagnostico autorizzate all'installazione dal 1986 al 1989

	1986	1987	1988	1989	totale
Pubblico	-	2	14	5	21
Privato	-	6	15	15	36

Apparecchiature RMN ad uso diagnostico autorizzate all'installazione ed installate nel periodo dal 1986 al 1989

	1986	1987	1988	1989	totale
Pubblico	-	-	3	8	11
Privato	2	3	8	14	27

X LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 8. - *Ispesioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (Legge 21/12/1975, N. 644 e DPR 16/6/1977, N. 409)*

Organi	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Comea: prelievo	-	-	2	1	4	-	2	-	2	6	2	1
Comea: trapianto	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1	-	1
Comea: prelievo e trapianto	16	9	9	22	12	5	8	7	12	21	16	14
Cuore: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3	2
Cuore: prelievo e trapianto	-	-	-	-	-	-	-	9	-	1	5	4
Cute: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Fegato: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	3	3
Fegato: prelievo e trapianto	-	-	-	2	1	3	3	1	4	-	1	4
Osso: prelievo e trapianto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Pancreas: prelievo	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	3	1
Pancreas: prelievo e trapianto	-	-	-	-	-	3	3	1	-	-	-	5
Polmone: prelievo e trapianto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Rene: prelievo	3	4	6	9	9	4	3	5	14	15	12	6
Rene: trapianto	1	-	-	1	-	-	-	1	4	2	2	2
Rene: prelievo e trapianto	16	6	6	5	4	-	-	2	10	8	3	4
Prelievo multiorgano*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5	4
Totale	36	19	23	41	32	16	19	28	53	58	50	55

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

Tabella 9. - Pubblicazioni *

Articoli su riviste nazionali ed internazionali	479
Altre pubblicazioni	122
Rapporti tecnici	95

* Questa voce non comprende brevi comunicazioni e riassunti presentati a congressi

Tabella 10. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto

Congressi	33
Corsi	42
Seminari o Conferenze	67
Commissioni, Gruppi di studio, ecc.	101

Tabella 11. - Visite

Visitatori	69
Delegazioni	1
Classi di studenti	24

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 1989 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.

Un organismo che deve assolvere compiti di controllo, di consulenza e di intervento sul campo non può farlo se non è in grado di confrontarsi con quanti operano a livello nazionale ed internazionale nello stesso settore. L'attività di ricerca rappresenta lo strumento di questo confronto ed i suoi risultati ne sono il metro.

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).

Il coordinamento è destinato ad incrementare un'attività che non è mai venuta meno anche nei momenti più difficili, ad estenderla anche a quei settori più tradizionalmente orientati verso attività istituzionali di controllo, dando ad essa quel carattere interdisciplinare che è alla base della struttura stessa dell'ISS.

Un processo di integrazione non può d'altro canto esaurirsi entro le mura istituzionali ma espandersi verso attività di ricerca che, per l'oggetto stesso che si propongono e per le specifiche competenze che richiedono, non possono estrinsecarsi esclusivamente nei limiti intramurali. Di questa tendenza danno prova le sempre più numerose convenzioni che hanno ufficializzato e reso più impegnative le collaborazioni con istituzioni scientifiche nazionali ed internazionali, basate su precisi impegni programmatici, operativi ed amministrativi.

L'Istituto ha comunque adeguato periodicamente ed in modo programmato la propria struttura sulla base delle indicazioni emerse dal suo Comitato scientifico. Tali adeguamenti hanno avuto effetti complessivamente positivi, rilanciando l'attività dell'Istituto come organo essenziale del Servizio Sanitario Nazionale. Si avverte perciò oggi la necessità di mantenere gli aspetti specifici e positivi dell'ordinamento dell'Istituto e di aumentare la flessibilità della struttura, valorizzando le risorse umane di cui dispone e quelle che potrà acquisire.

L'Istituto è anche sede della Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale che, nell'ambito della Farmacopea Europea, provvede al coordinamento dei lavori degli esperti in questo settore per la definizione di metodiche a livello comunitario.

L'Istituto ha avviato, inoltre, con il Ministero degli Affari Esteri, un programma di cooperazione con i paesi in via di sviluppo che tende, oltre alle finalità proprie degli aspetti tecnico-scientifici dei programmi, alla formazione di esperti di questi paesi mediante corsi di formazione ed addestramento ("Basic course on malaria and planning malaria control", "International course for primary health care managers at district level") tenuti sia presso l'Istituto Superiore di Sanità sia sul campo.

L'attività di controllo svolta in Istituto riguarda tutti i controlli di Stato dei vaccini batterici e virali impiegati nelle vaccinazioni obbligatorie, raccomandate o facoltative; le immunoglobuline normali e spe-

cifiche; i sieri animali antitossici per uso umano; i derivati del sangue; i vaccini batterici e virali per uso veterinario; le preparazioni farmaceutiche e cosmetiche in relazione alla loro composizione; la revisione di analisi chimiche e microbiologiche degli alimenti e il controllo delle caratteristiche sanitarie dei medesimi. L'Istituto provvede inoltre all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo (art. 1, lettera elle, Legge 519/1973).

Numerosi sono inoltre gli interventi istituzionali in campo ambientale, sia a livello di controlli analitici che di consulenza tecnico-scientifica, sollecitati in larga misura dalle regioni, a supporto delle attività richieste alle Unità Sanitarie Locali ed ai Presidi Multizonali di Prevenzione.

L'Istituto collabora in particolare con le Unità Sanitarie Locali, tramite le regioni, e con le regioni stesse su richiesta di queste ultime, fornendo le informazioni e le consulenze eventualmente necessarie.

L'attività di consulenza scientifico-tecnica nell'elaborazione e definizione di norme, raccomandazioni, standard, protocolli, direttive, ecc. viene anche esplicata attraverso commissioni e gruppi a carattere nazionale, comunitario e internazionale.

ATTIVITA' DI RICERCA

L'ISS esercita attività di ricerca, di consulenza nelle materie di competenza dello Stato, di specializzazione e aggiornamento per operatori sanitari in materia di sanità pubblica: collabora con informazioni e consulenze con le Regioni e le Unità Sanitarie Locali; elabora l'inventario nazionale delle sostanze chimiche, indicandone le caratteristiche rilevanti per la valutazione del rischio ambientale.

L'attività di ricerca è articolata in 6 progetti, a loro volta suddivisi in sottoprogetti:

- *malattie infettive*, comprendente 8 sottoprogetti (epidemiologia; gastroenteriti; infezioni respiratorie e neurologiche; malattie parassitarie; opportunismo microbico; patogenesi delle infezioni batteriche e virali; sanità animale e zoonosi; epatiti virali);

- *patologia non infettiva*, comprendente 8 sottoprogetti (fisiopatologia cellulare; immunologia; malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo; malattie cardiovascolari e degenerative; basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo; protesi e biomateriali; fisiopatologia neurotesutale e comportamentale; epidemiologia delle malattie croniche e degenerative);

- *ambiente*, comprendente 11 sottoprogetti (antiparassitari; cessioni ed elementi in tracce; epidemiologia ambientale; fibre minerali; genotossicità; meccanismi di tossicità; qualità dell'aria; radiazioni ionizzanti; radiazioni non ionizzanti; solventi; ecotossicità); e due programmi d'azione (sostanze chimiche; impatto ambientale);

- *farmaci*, comprendente 7 sottoprogetti (studio dell'invecchiamento cerebrale e dei modelli sperimentali delle demenze senili; farmacologia previsionale di sostanze attive sui recettori del sistema nervoso centrale; struttura, attività dei farmaci; qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci; abuso di droga e tossicodipendenze; sviluppo di farmaci per malattie orfane e tropicali nella medicina tradizionale e per sintesi; farmacocinetica);

- *alimenti e salute*, comprendente 5 sottoprogetti (problematiche relative all'impiego dei prodotti dietetici e della prima infanzia; presenza ed effetti di contaminanti chimici e biologici negli alimenti; qualità igienico-sanitaria e valore nutrizionale degli alimenti in funzione delle tecnologie produttive e di conservazione; intossicazione e infezioni alimentari; aromi);

- *valutazione e pianificazione dei servizi sanitari*, comprendente 2 sottoprogetti (valutazione tecnologica; valutazione di interventi per problemi di particolare rilevanza).

L'Istituto svolge frequentemente le sue ricerche in collaborazione con istituzioni scientifiche nazionali ed estere.

L'Istituto è anche centro collaboratore nei seguenti settori: sorveglianza dell'influenza; sorveglianza sull'AIDS; diagnostica ed epidemiologia delle infezioni da streptococco; sorveglianza dello stato di salute e delle malattie; ricerca e formazione nel campo della salute pubblica veterinaria; ricerca e formazione nei sistemi sanitari.

Se l'attività di ricerca nel settore della sanità riceve stanziamenti crescenti in tutti i paesi, quale impegno politico per migliorare le condizioni di vita dell'uomo, si deve tuttavia sottolineare che una notevole parte delle risorse finanziarie per la ricerca proviene all'ISS da fondi extra-bilancio provenienti da enti pubblici nazionali, da regioni e da organizzazioni internazionali quali la Comunità Europea e l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Ciò, da un lato, ha un significato di rilievo per l'immagine di credibilità scientifica dell'Istituto, dall'altro mette in evidenza la necessità di un adeguamento delle risorse finanziarie, soprattutto per programmi di rinnovamento di attrezzature e di impianti.

Certamente i due progetti di ricerca, "Terapia dei tumori" e "AIDS", avviati rispettivamente nel 1987 e nel 1988, rappresentano una novità significativa che ha visto per la prima volta l'Istituto quale coordinatore e finanziatore di ricerca sul territorio nazionale.

Per ciò che riguarda l'attività scientifica espletata nel 1989, nell'ambito del Programma "Terapia dei tumori", le ricerche cliniche, svolte dal Laboratorio di Ematologia ed Oncologia dell'Istituto in collaborazione con l'Istituto Regina Elena e il Centro Trasfusionale dell'Università "La Sapienza", hanno offerto risultati assai interessanti. In particolare, pazienti con carcinoma renale o melanoma metastatizzato, refrattari alle terapie convenzionali,

sono stati trattati con IL-2 e IFN-alfa-2: è stata osservata una remissione parziale o completa del 35% dei casi. Sul versante della ricerca di base, è stato messo a punto un sistema di coltura e produzione *in vitro* a lungo termine di cellule LAK e delle relative sottopopolazioni, passibile di applicazione clinica. Le indagini molecolari sull'espressione dei geni del recettore dei T linfociti in cellule NK mono- e policlonali sono in pieno sviluppo e saranno verosimilmente completate nel corso del 1990.

In merito al 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 ad un 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; 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 del 1988 il primo Progetto di ricerca italiano sull'AIDS su indica-

zione 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 ed 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 così che le ricerche avessero inizio al più presto.

Le aree di ricerca sull'AIDS verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base delle 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 o 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 (sei miliardi), secondo (sedici miliardi) e terzo (ventiquattro miliardi) 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 Modelli animali.

ATTIVITA' DI CONTROLLO, SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Centro Operativo AIDS (COA). - La sorveglianza dell'AIDS è stata avviata da questo Istituto fin dall'inizio dell'epidemia in Italia e attualmente si basa sulle notifiche obbligatorie dei casi conosciuti affetti dalla forma conclamata di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita. Le singole notifiche vengono vagliate e inserite in un registro nazionale computerizzato, in base al quale vengono prodotte le tabelle e le figure utili alla descrizione della situazione epidemiologica nel paese. Ogni tre mesi viene prodotto un resoconto che prende in considerazione tutti i casi segnalati fino a quel momento all'ISS (Centro Operativo AIDS).

Al 31 dicembre 1989 sono pervenute al COA 5.307 notifiche di casi di AIDS. Esiste tuttavia un ritardo di notifica per il quale il numero dei casi di AIDS diagnosticati ad oggi è superiore al numero di notifiche di AIDS pervenute al COA alla stessa data.

Il ritardo di notifica è tale che solo il 43% dei casi diagnosticati in un trimestre è notificato al Registro Nazionale AIDS (R.N.AIDS) nello stesso trimestre.

I restanti casi sono notificati nei trimestri successivi per essere completati in due anni.

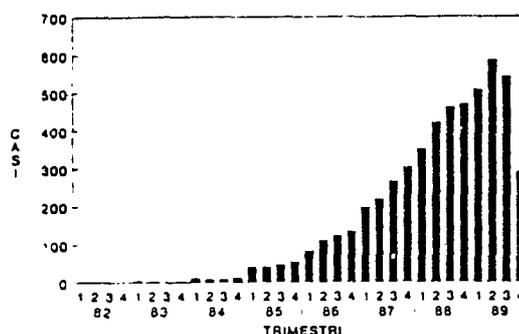


Figura 1. - Nuovi casi di AIDS al 31/12/89 per trimestre di diagnosi

La Figura 1 mostra il numero dei casi di AIDS segnalati al R.N.AIDS per trimestre di diagnosi: come ricordato, il ridotto numero di casi nell'ultimo trimestre e il generale decremento negli ultimi periodi non risponde alla realtà in quanto legato al già menzionato ritardo di notifica.

L'AIDS non è un'unica epidemia, bensì un gruppo di diverse situazioni epidemiologiche caratterizzate dal modo di trasmissione dell'infezione. Il 68% dei 5.168 casi adulti è stato ricondotto all'assunzione per via endovenosa di sostanze stupefacenti, mentre il 16% è stato attribuito a rapporti omosessuali. La trasmissione dell'infezione con trasfusione di sangue o emoderivati è responsabile del 3% dei casi. Peculiare il problema dei casi di AIDS nei bambini: 139 casi segnalati, dei quali l'81% ha ricevuto l'infezione dalla madre, mentre i restanti l'hanno contratta da trasfusioni di sangue o emoderivati. Dei 133 casi a trasmissione verticale, 77 sono figli di madri infette tossicodipendenti.

Mentre l'epidemia appare in continua crescita tra i tossicodipendenti ed i partner eterosessuali di infetti, si è osservato un rallentamento della crescita dei numeri relativi ad omosessuali, politrasfusi ed emofilici e bambini.

Isolamento in Italia del retrovirus dell'immunodeficienza del gatto. - I gatti possono infettarsi con diversi retrovirus, quali il virus del Sarcoma felino (FeSV) e il virus della Leucemia felina (FeLV) entrambi appartenenti ai virus esogeni di tipo C della sottofamiglia oncovirinae; inoltre i gatti possono albergare il virus Sinciziale felino (FeSFV) classificato tra le spumavirinae e il virus RD-114, un oncovirus endogeno di tipo C.

Fra i retrovirus patogeni per il gatto tuttavia il meglio conosciuto è il virus della Leucemia felina (FeLV), in grado di determinare nel gatto gravi infezioni, spesso fatali (anemia, tumori linfoidi e mieloidi, problemi di riproduzione e neuropatie).

Nel 1987, negli USA, un nuovo retrovirus è stato isolato da un gruppo di gatti affetti da una sindrome di immunodeficienza acquisita.

Tra il 1988 ed il 1989 stipti virali identici sono stati isolati da gatti in Giappone, in Inghilterra, in Olanda e in Svizzera.

Il virus, un lentivirus T-linfotropo, da un punto di vista morfologico, biochimico e come attività della transcriptasi inversa, è simile al virus dell'AIDS dell'uomo, dal quale differisce tuttavia da un punto di vista antigenico.

Inizialmente il virus era siglato come Feline T-lymphotropic Lentivirus (FTLV), in quanto esso possiede la peculiare caratteristica di replicare nei linfociti T di gatto.

Attualmente, poiché è stato dimostrato che il virus è la causa principale di una sindrome simile ad una cronica immunodeficienza acquisita, viene denominato virus dell'immunodeficienza felina (FIV).

Anche in Italia, presso il Laboratorio di Medicina Veterinaria dell'Istituto Superiore di Sanità, è stato effettuato nel 1989 l'isolamento del FIV dai linfociti di un gatto infetto che presentava una stomatite e rinite cronica. Il gatto era risultato sierologicamente positivo per il FIV utilizzando un test ELISA del commercio.

Tale ricerca è stata condotta in collaborazione con il Laboratorio di Virologia dell'Istituto e con le Facoltà di Medicina Veterinaria di Bari e Messina.

I linfociti del gatto infetto sono stati coltivati con linfociti di gatto sano e, dopo alcuni giorni, nelle colture infette, è stato evidenziato il tipico effetto citopatico (cellule giganti, cellule a pallone, sincizi), una fluorescenza citoplasmatica e di membrana in prove di immunofluorescenza indiretta con il siero di gatto positivo per il FIV ed una attività di transcriptasi inversa magnesio-dipendente.

L'infezione da FIV è in grado di determinare anemia, dimagrimento, rinite cronica, stomatite, gengivite, periodontite e sintomi nervosi. Tale sintomatologia si conclude con la morte dei soggetti infetti.

Circa le modalità di trasmissione del virus è noto che nella saliva degli animali infetti risulta presente un'elevata quantità di virus e quindi l'infezione dovrebbe essere trasmessa principalmente mediante i morsi che i gatti si procurano durante le lotte

per il dominio del territorio, nei periodi dell'estro, ecc. L'eventuale pericolosità del FIV per l'uomo, al momento attuale, può essere scartata in quanto: a) i lentivirus hanno una elevata specie-specificità; b) sieri di persone venute sicuramente a contatto con gatti infetti non hanno mai evidenziato anticorpi verso il FIV in prove di immunofluorescenza o di Western blot; c) in prove crociate l'antisiero per il FIV non riconosce il virus HIV e viceversa; d) il FIV non replica in cellule di origine umana.

Oltre all'importanza per il settore veterinario (tale infezione costituisce una nuova patologia), l'infezione da FIV nel gatto può costituire un valido modello di studio nella ricerca sull'AIDS in quanto il FIV, analogamente a HIV e SIV, presenta un tropismo per i linfociti T ed è in grado di indurre uno stato di immunodeficienza.

Problematiche sanitarie correlate all'amianto. - La più importante causa della contaminazione da amianto degli ambienti confinati è evidentemente individuabile nell'uso che ne è stato e ne è tuttora fatto in edilizia: dai rivestimenti antincendio (in particolare di strutture portanti in acciaio) agli isolamenti termoacustici, dalle tubazioni ai serbatoi, dai tetti ai soffitti, dalle pavimentazioni ai pannelli interni. In ambito nazionale il periodo di maggior utilizzazione è stato quello relativo agli anni '60-'70, nei quali l'amianto veniva applicato a spruzzo sulle strutture portanti in acciaio di grandi edifici, o veniva impiegato sotto forma di pannelli di cemento-amianto, ricoperture termofono assorbenti, pavimentazioni in vinil-amianto, ecc. Per tali manufatti erano utilizzati essenzialmente crisotilo, amosite e crocidolite.

Come è noto i maggiori rischi per la salute provengono dalla presenza negli edifici di materiali friabili in cui le fibre di amianto non sono legate in modo stabile ad una matrice. Tuttavia, anche materiali in cui l'amianto è legato saldamente ad una

matrice meccanicamente resistente, quali il vinil-amianto o il cemento-amianto, possono essere fonti di elevate concentrazioni ambientali di fibre, soprattutto in fase di impianto e di manutenzione, o nel caso in cui il manufatto abbia raggiunto condizioni di elevato degrado.

Inoltre la presenza ubiquitaria dell'amianto, anche in ambienti non lavorativi, comporta un'esposizione della popolazione generale a tale contaminante. Risultati di studi effettuati sul contenuto in fibre e polveri minerali del parenchima polmonare di soggetti residenti in un'area urbana, non professionalmente esposti all'amianto, dimostrano che nell'apparato respiratorio di una notevole percentuale, se non di tutta la popolazione urbana, sono presenti fibre di amianto. La concentrazione di fibre è risultata paragonabile in alcuni casi a quella osservata nel tessuto polmonare di soggetti con mesotelioma pleurico professionalmente esposti all'amianto.

E' importante sottolineare che, a differenza di quanto si verifica per i soggetti professionalmente esposti, per i quali viene comunemente riportata la presenza nel parenchima polmonare sia di fibre di amianto anfibolico (forse più frequenti) sia di fibre di amianto di serpentino, in individui della popolazione generale vengono ritrovate quasi esclusivamente fibre di crisotilo: tale dato trova corrispondenza nell'abbondanza relativa dei vari tipi di asbesto nell'ambiente urbano, ove il crisotilo rappresenta più del 90% dell'amianto presente nelle sorgenti di fibre che ci circondano.

Negli anni recenti una serie di norme, sotto forma di circolari dei competenti Ministeri o di decreti del Presidente della Repubblica, hanno preso in considerazione la problematica della diffusione dell'amianto sia nell'ambiente esterno sia negli ambienti confinati.

La contaminazione da amianto degli edifici è stata affrontata con la circolare del Ministero della Sanità n. 45 del 10 luglio 1986 che ha voluto avviare a soluzione

prioritariamente i problemi sanitari posti dalla presenza dell'amianto nelle scuole e negli ospedali. L'esperienza acquisita nei primi anni di applicazione di tale circolare suggerisce tuttavia l'opportunità di ampliarne la sfera di applicazione per poter meglio affrontare le molteplici problematiche connesse alla presenza dell'amianto in altre strutture edilizie, regolamentando al contempo priorità, necessità di interventi e modalità degli stessi. In considerazione degli effetti che tali tipi di intervento, ove effettuati scorrettamente, possono avere sull'ambiente oltre che sui gruppi di popolazione esposti, appare altresì necessario promuovere l'emanazione di un apposito strumento normativo, tale da attivare un sistema di certificazione e verifica delle procedure tecniche da adottarsi da parte di operatori pubblici e privati per la bonifica degli edifici.

E' inoltre in corso di recepimento nella normativa nazionale la direttiva CEE 217/1987, concernente la prevenzione e la riduzione dell'inquinamento dell'ambiente causato dalle emissioni industriali di amianto. I limiti alle emissioni contenuti in tale direttiva sono tuttavia da considerarsi limiti tecnologici piuttosto che limiti correlati ad una stima del rischio; in considerazione di ciò è quindi difficile valutare gli effetti dell'entrata in vigore delle future norme sui livelli di inquinamento delle zone urbane in cui sono localizzati impianti industriali che utilizzano amianto.

Per quanto concerne i rifiuti, quelli contenenti fibre di amianto in quantità ed in forma tale da costituire un pericolo per la salute sono stati classificati speciali, tossici e nocivi dalla Deliberazione del Comitato Interministeriale del 27 luglio 1984, che ha consentito tecnicamente l'attuazione del DPR del 10 settembre 1982 n. 915. Tuttavia, relativamente alle fasi di raccolta, trasporto, stoccaggio provvisorio, trattamento e messa a dimora in discarica

dei rifiuti di amianto, appare evidente la necessità di intervenire con norme tecniche specifiche che attualmente non sono contenute nella normativa citata.

Infine la direttiva n. 83/478/CEE è stata recepita dal DPR del 24/5/88 n. 215 che ha stabilito il divieto di immissione sul mercato ed il relativo uso della crocidolite e dei prodotti che la contengono. Lo stesso decreto ha previsto tuttavia, per le tubazioni in cemento-amianto, una deroga fino al 30/4/91, ad eccezione dei casi in cui tali tubature siano utilizzate per l'adduzione di acque potabili aggressive.

I Diagnosis-Related Groups (DRGs) per la valutazione dell'attività ospedaliera.

L'efficienza dell'attività ospedaliera è stata tradizionalmente valutata attraverso indicatori quali la durata media della degenza o l'occupazione media, basati esclusivamente sul numero di giornate di degenza prodotta, assumendo che queste siano descrittori adeguati delle risorse utilizzate e dei costi sostenuti nel processo assistenziale. Entrambe queste assunzioni sono tuttavia false, in quanto la quantità ed il tipo delle risorse utilizzate per l'assistenza ai pazienti in degenza sono associate a tre grandi categorie di determinanti: 1) le caratteristiche cliniche dei pazienti, descrivibili in termini di severità e di complessità del loro problema clinico; 2) la capacità tecnologica dell'ospedale; 3) la specifica strategia assistenziale scelta dal clinico responsabile dell'assistenza, in base alle necessità assistenziali del paziente e alle risorse tecnologiche disponibili.

Pertanto, la valutazione dell'efficienza operativa di un reparto o di un intero ospedale è "valida" soltanto se basata su indicatori di attività che tengono esplicitamente conto, controllandola, dell'impatto della diversa complessità della casistica trattata (case-mix) sulla quantità di risorse consumate. Una valutazione così condotta è anche "equa", in quanto separa quanto è imputa-

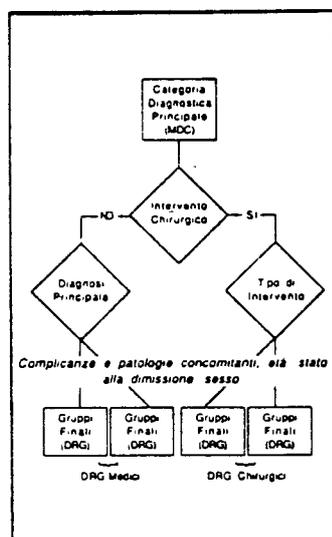


Figura 1. - *Struttura del sistema di classificazione dei Diagnosis-Related Groups*

bile alla complessità dei pazienti trattati, un fattore al di fuori delle possibilità di controllo del clinico e dell'amministratore, dagli effetti delle decisioni organizzative e delle scelte assistenziali, che sono invece discrezionali e suscettibili di intervento a diversi livelli. Pertanto il problema centrale per la definizione di un sistema di valutazione dell'attività ospedaliera è la messa a punto di un sistema di classificazione dei pazienti ricoverati che descriva adeguatamente il livello di complessità dell'assistenza prestata. Inoltre, perché questo sistema di classificazione sia utilizzabile per il monitoraggio dell'efficienza dell'intera rete ospedaliera del SSN, deve essere basato su un set ridotto di informazioni routinariamente ottenibili attraverso strumenti informativi gestibili in modo semplice ed economico, come ad esempio la Scheda di Dimissione Ospedaliera. Per questo, la linea di ricerca sulle misure di case-mix per la valutazione dell'attività ospedaliera attivata 3 anni fa dall'Istituto Superiore di Sanità ha rivolto una particolare attenzione, fra i numerosi sistemi di classificazione disponibili, al sistema dei Diagnosis-Related Groups (DRGs), sviluppato da Bob Fetter all'Università di Yale e attualmente utilizzato negli Stati

Uniti per il finanziamento prospettivo degli ospedali. In particolare, i DRGs appartengono alla famiglia dei sistemi di classificazione isorisorse, che definiscono cioè l'omogeneità dei gruppi finali in ragione della quantità di risorse utilizzate durante la degenza in base ad un set molto ridotto di informazioni (diagnosi principale; diagnosi secondaria; presenza e tipo di intervento chirurgico; età; stato alla dimissione) che intervengono in varia misura nella definizione dei gruppi finali. Gli obiettivi generali della ricerca comprendono:

1) Validare il sistema di classificazione della casistica ospedaliera (case-mix) secondo i Diagnosis-Related Groups ai fini di una sua utilizzazione a scopo di valutazione della performance operativa del sistema ospedaliero italiano.

2) Predisporre un sistema di indicatori di attività ospedaliera e verificarne la validità per:

a) valutare l'efficienza operativa dei diversi reparti e/o ospedali per mezzo di indicatori di performance standardizzati per la composizione della casistica trattata ed identificare le categorie di pazienti principalmente associati alle deviazioni della performance attesa;

b) confrontare la composizione della casistica trattata dai diversi reparti e identificare le categorie dei pazienti più disomogeneamente distribuite tra i reparti in studio;

c) verificare la validità e la fattibilità di programmi locali di valutazione dell'appropriatezza dell'utilizzazione delle risorse assistenziali.

Lo studio è stato condotto per la sua fase pilota in 6 reparti di chirurgia generale di 5 ospedali della regione Emilia-Romagna ed è stato successivamente esteso a tutti i dimessi da 14 ospedali della stessa regione nell'ambito di un progetto condotto in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico della stessa regione.

Nel corso dello studio sono stati prodot-

ti una serie di rapporti di attività, utilizzabili ai diversi livelli di responsabilità gestionale (regione; USL; singolo ospedale), per la valutazione di specifiche decisioni di piano e per la gestione interna dell'ospedale. In particolare, sono stati messi a punto alcuni indicatori sintetici di case-mix utilizzabili per descrivere il grado di atipicità del case-mix trattato (Indice X) ed il suo impatto sul volume di risorse consumate (ICM - Indice di Case-Mix). Questa categoria di indicatori, particolarmente appropriati per verificare l'efficacia di programmi di regionalizzazione dell'assistenza, comprende anche la possibilità di identificare le specifiche categorie di pazienti principalmente responsabili delle differenze nel case-mix dei reparti a confronto. La seconda categoria di indicatori prodotti è specificamente orientata alla valutazione sintetica dell'efficienza operativa di reparto (ICP - Indice Comparativo di Performance), e permette di stimare l'impatto complessivo del livello di efficienza osservato sulla quantità di risorse consumate e di individuare le categorie di pazienti (descritte in termini di DRG) principalmente associate ai problemi di efficienza operativa evidenziati. Su indicazione del Ministero della Sanità, questa linea di ricerca sarà estesa nel prossimo triennio a interessare gli ospedali di cinque regioni italiane in un progetto dimostrativo che avrà come obiettivo principale la verifica della fattibilità di una estensione del sistema di valutazione messo a punto durante lo studio pilota a tutti gli ospedali del SSN.

La mortalità in Italia. - Le statistiche ordinarie di mortalità in Italia competono all'Istituto Centrale di Statistica, anche se in tempi recenti le schede di morte vengono trasmesse anche alle USL competenti, parte delle quali provvedono ad una codifica delle cause di morte e alla loro analisi indi-

pendentemente da quella svolta a livello centrale.

Le caratteristiche del sistema di rilevazione centrale, data la sua completezza, sono estremamente utili per disporre di un panorama nazionale della distribuzione delle cause di morte tra i grossi settori nosografici, per gli andamenti temporali della mortalità e per le generazioni di ipotesi eziologiche.

Sulla base di una convenzione, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto Centrale di Statistica provvedono ad analizzare i dati di mortalità e a produrre pubblicazioni periodiche che di volta in volta descrivono aree geografiche di diverse dimensioni (regioni, province, USL). Il volume più recente descrive la mortalità per USL per 28 cause di morte, nel triennio 1980-82. Lo studio in questione è stato portato a termine nel 1989.

L'anno più recente per il quale si dispone ad oggi di dati definitivi sul numero assoluto di decessi e sulla mortalità infantile è il 1987; i dati più recenti dai quali ricavare i tassi di mortalità per causa si riferiscono al 1985.

Nel 1987 sono stati registrati 524.999 decessi, circa 20.000 in meno del 1980. Nei grandi gruppi di cause gli spostamenti più vistosi, rispetto al 1980, si registrano per i tumori, 18.000 decessi in più, e per le malattie del sistema circolatorio, 26.000 decessi in meno. I primi passano dal 22,3% al 26,6% del numero totale di morti, i secondi dal 47,8% al 44,7%. Il 71% della mortalità è riconducibile a questi due gruppi di cause.

L'operatore sanitario non accentra però il suo interesse sul numero assoluto dei decessi ma sui tassi di mortalità che negli ultimi decenni sono in costante diminuzione.

Per il sesso maschile il tasso standardizzato di mortalità generale, considerando tutte le età, diminuisce in media dell'1% all'anno. Infatti esso è passato dal 106,1 per 10.000 del 1970 al 97,1 del 1980,

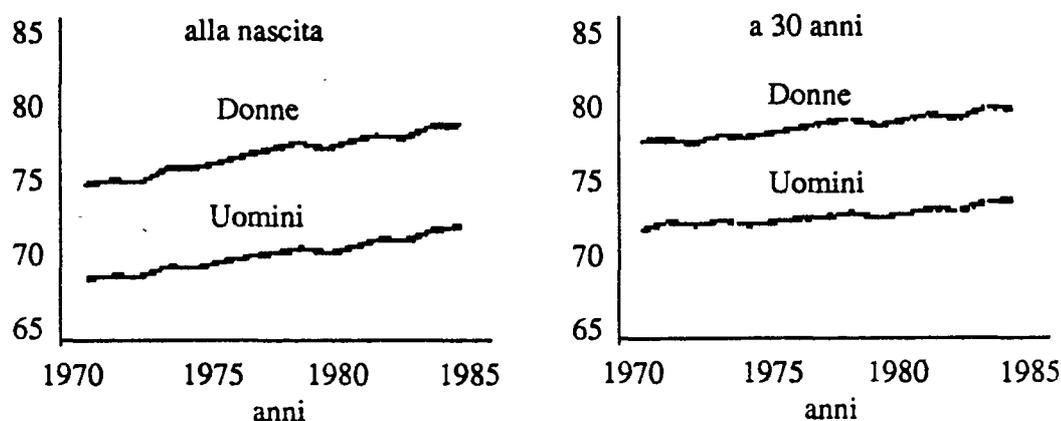


Figura 1. - Andamento dell'attesa complessiva di vita dal 1971 al 1985 in Italia

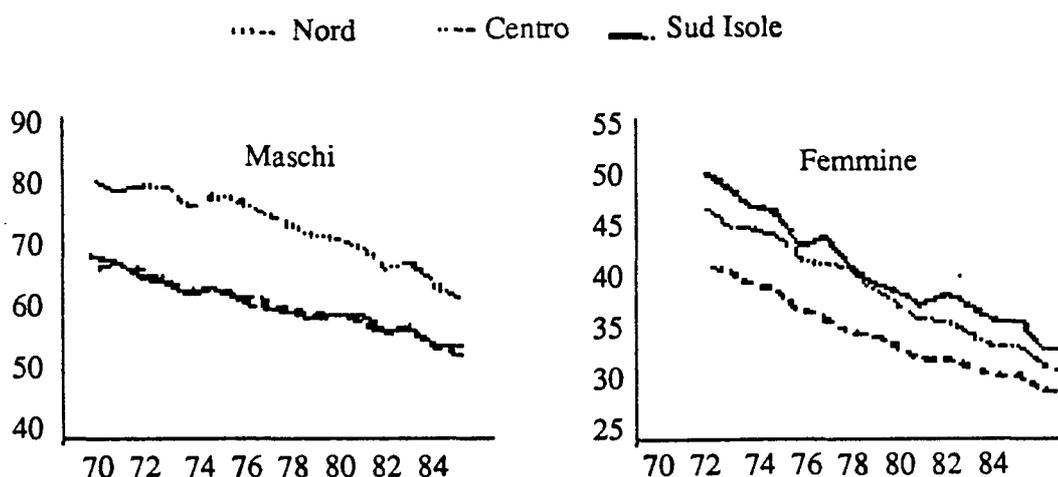


Figura 2. - Mortalità generale (0-75 anni)

all'89,4 del 1985; nel 1985 le riduzioni sono del 15,7% rispetto al 1970, e del 7,9% rispetto al 1980. Per le donne le riduzioni sono più consistenti e i tassi sono passati da 90,9 per 10.000 del 1970 al 77,3 del 1980 (-18%), e quindi al 68,1 del 1985 (-11,9% rispetto al 1980). Complessivamente, in 15 anni, si è osservata per le donne una riduzione del 25%.

Tali variazioni non sono riconducibili alla riduzione della sola mortalità infantile o giovanile ma interessano, anche se in

modo differenziato, tutte le classi di età di ambedue i sessi. Rispetto al 1970, per il sesso femminile, il tasso si è ridotto del 36% per la classe di età 25-44, di circa il 28% per le classi 45-64 e 64-74 e del 18% per l'ultima classe. Per gli uomini, la riduzione è stata del 28% per la classe 25-44, di circa il 15% per le classi 45-64 e 65-74 e del 4% al di là dei 75 anni.

Nel primo anno di vita sul territorio nazionale il numero di decessi è stato pari a 5.277 nel 1987. Il tasso nazionale di

mortalità infantile, numero di decessi per 1.000 nati vivi, è stato pari a 9,6 nel 1987 rispetto al 14,2 del 1980. Però, come per la natimortalità e la mortalità perinatale, si nota che, pur in un contesto di netto e generale miglioramento, le differenze territoriali permangono. Nel 1987 i tassi più alti, maggiori di 10 per 1.000, sono stati registrati in numerose regioni del Sud, il più basso nel Friuli-Venezia Giulia con il 6 per 1.000.

Nelle altre nazioni, nel 1987 (per alcune il dato si riferisce al 1986), si sono avuti i seguenti tassi di mortalità infantile: Regno Unito: 9,1; Paesi Bassi: 7,6; Belgio: 9,7; Germania R.F.: 8,6; Francia: 7,6; Svezia: 5,7; Austria: 9,9; Grecia: 12,3; Ungheria: 17,4; Bulgaria: 15,0; Jugoslavia: 25,4; URSS: 25,5; Romania: 25,6; Canada: 8,5; USA: 10,4. Le regioni del Centro-Nord italiane mostrano tassi paragonabili a quelli delle nazioni più favorite dell'Europa Occidentale, quelle del Centro-Sud registrano tassi ulteriormente riducibili.

L'attesa di vita alla nascita in Italia, 72,4 anni per gli uomini e 78,9 per le donne nel 1985, non è dissimile da quella degli altri paesi dell'Europa Occidentale dove il valore più alto è dato dai 73,8 anni della Svezia per gli uomini e gli 80 anni per le donne in Svizzera. L'attesa di vita alla nascita è ovviamente cresciuta in accordo con la riduzione dei tassi di mortalità. Dalla Figura 1 si vede che l'attesa di vita alla nascita nel 1971 era di 69 anni per gli uomini e di 75 anni per le donne. In 15 anni le donne hanno quindi guadagnato 3,9 anni, gli uomini 3,4. A 30 anni l'attesa di vita, che per uomini e donne era 42,2 e 47,8 nel 1971, è divenuta 44,2 e 50,1 nel 1985. Paradossalmente si può affermare che in media in Italia invecchiamo di 4 anni ogni 5 anni di calendario.

Se si considerano i tassi di mortalità standardizzati per età inferiori ai 75 anni (vedi Figura 2), si vede che le riduzioni di mortalità generale hanno interessato tutte le grandi aree geografiche (Nord, Centro,

Sud-Isole), ma si vede anche che le differenze tra le diverse aree che esistevano nel 1970 permangono nel 1980 e anche nel 1985. Per gli uomini il Nord è grandemente sfavorito rispetto alle altre aree; le donne del Centro sono favorite rispetto al Nord, a sua volta favorito rispetto al Sud-Isole.

In generale si può affermare che, per quanto concerne la mortalità, l'Italia nel suo insieme condivide le esperienze degli altri paesi del mondo occidentale, ma che al suo interno permangono grosse disomogeneità territoriali. In un quadro complessivamente positivo di evoluzione della mortalità totale, la disuguaglianza territoriale di fronte all'evento morte richiede particolare attenzione nell'ottica sanitaria.

Nel quadro generale della mortalità generale per tutte le cause, è opportuno considerare le cause specifiche di morte i cui andamenti nel tempo, dal 1970 al 1985, sono divisi per aree geografiche.

Vi sono cause di morte per le quali i tassi sono da tempo in fase di riduzione, in accordo con la mortalità generale. Tra queste la mortalità per malattie infettive e parassitarie che ha praticamente raggiunto un plateau, quella per malattie dell'apparato respiratorio nella quale permangono comunque differenze a sfavore del Sud-Isole, quella per malattie dell'apparato digerente la cui riduzione interessa maggiormente il Centro-Nord e quella per cause violente con le fluttuazioni dovute ai terremoti.

La mortalità per malattie del sistema circolatorio, tra le quali quelle ischemiche e andando ancor più nello specifico quelle coronariche, è risultata costante o in aumento fino agli ultimi anni dello scorso decennio, successivamente ha iniziato a diminuire in modo consistente, riproducendo anche in Italia un fenomeno già osservato in gran parte delle nazioni sviluppate del mondo occidentale.

La mortalità per tumore cresce costantemente per gli uomini ma si può notare

che il ritmo di crescita è diminuito e forse al Nord sta iniziando una inversione di tendenza. Anche l'andamento della mortalità per tumore del polmone risulta piatta al Nord negli ultimi anni. Per le donne diminuisce lentamente la mortalità per tutti i tumori, ma cresce quella per il tumore polmonare.

Diminuiscono i tumori dello stomaco.

Meritano sicuramente attenzione particolare due cause di morte: diabete e cirrosi epatica. Il diabete ha mostrato aumenti consistenti dal 1978 al 1983 per poi diminuire negli ultimi anni. La mortalità per cirrosi epatica mostra un aumento preoccupante nell'Italia del Sud.

Le apparecchiature di risonanza magnetica nucleare ad uso diagnostico in Italia. - La risonanza magnetica nucleare (RMN) si è affermata nel decennio '80 come nuova metodologia per l'ottenimento di immagini bi- e tridimensionali del corpo umano. Un'intensa attività di ricerca tecnologica e sperimentazione clinica svolta in questo decennio in ambiente ospedaliero ha consentito di definire settori applicativi e precisare requisiti tecnici e standard di utilizzazione della tomografia RMN in diverse aree della patologia.

Il mercato di apparati RMN in Europa ha rappresentato negli anni '80 circa il 18-20% del mercato mondiale (60-62% in USA e 18-20% in Asia) su un totale che oscilla (a seconda delle fonti) tra 3.000 e 3.500 apparati venduti. Si è in attesa, negli anni '90, di una seconda "ondata" nelle vendite, anche in relazione all'affermazione sul mercato di apparecchiature operanti a campi bassi (soprattutto dotati di magneti permanenti), che richiedono spazi di installazione più contenuti e più bassi costi di acquisto e di esercizio.

L'evoluzione temporale delle installazioni RMN in Italia non è stata sostanzialmente dissimile da quella di altri paesi europei (ad eccezione del rapporto privato/pubblico che in Italia è più elevato, almeno rispetto alla Francia, Olanda, Belgio e Danimarca). La densità di apparecchiature RMN in Italia è attualmente in

rapida crescita. Germania e Italia sono i due paesi che attualmente registrano una maggiore dinamica.

In Belgio, Francia, Germania e Olanda l'installazione e l'uso degli apparati RMN sono soggetti ad autorizzazione da parte dell'Autorità statale (Ministero della Sanità e/o degli Affari Sociali), nell'ambito di una più ampia programmazione a livello

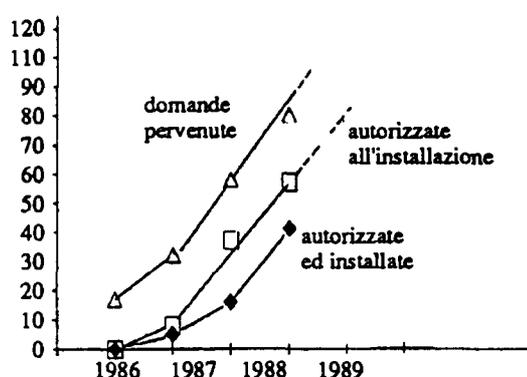


Figura 1. - Evoluzione temporale del numero totale di apparecchiature RMN in Italia

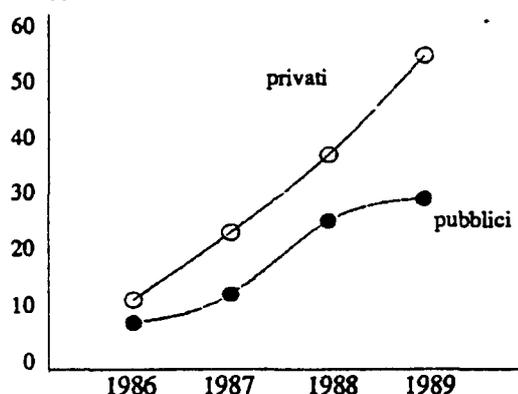


Figura 2. - RMN ad uso diagnostico: domande di autorizzazione

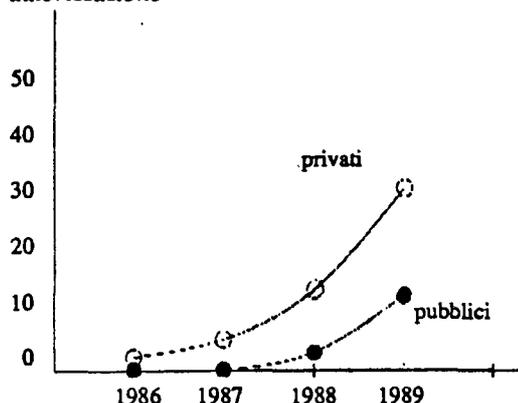


Figura 3. - RMN ad uso diagnostico: apparati autorizzati ed installati

nazionale sull'installazione in ambiente ospedaliero di grandi apparecchiature ad uso diagnostico (cioè macchine ad alto contenuto tecnologico, elevati costi di acquisto, gestione e manutenzione; livelli avanzati di qualificazione e addestramento del personale).

L'installazione e l'uso in Italia di apparati di diagnostica mediante immagini a RMN sono attualmente disciplinati in Italia dalla seguente normativa:

1) Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 1/8/1985, "Atto di indirizzo e coordinamento dell'attività amministrativa delle regioni per l'installazione di apparecchiature a risonanza magnetica nucleare" (G.U. n. 184, 6/8/1985);

2) Decreto del Ministro della Sanità del 29/11/1985, "Disciplina dell'autorizzazione e uso delle apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica nucleare (RMN) sul territorio nazionale (G.U. n. 290, 10/12/1985).

3) Circolare del Ministero della Sanità n. 38, 27/05/1986, in attuazione del DM 29/11/1985.

Il DPCM del 1/8/1985 disciplina la diffusione delle apparecchiature di RMN, in relazione ad obiettivi di programmazione sanitaria e ad esigenze di rigore e di efficacia della spesa, in considerazione dei notevoli costi di acquisto, d'installazione e di gestione delle apparecchiature medesime.

Il DM 29/11/1985 definisce i requisiti a cui i presidi (sia pubblici che privati) debbono ottemperare per essere autorizzati all'installazione e all'uso sperimentale di apparati RMN sul territorio nazionale. In particolare l'autorizzazione all'uso sperimentale di dette apparecchiature è concessa dal Ministro della Sanità sentito il Consiglio Superiore di Sanità e sulla base dell'accertamento positivo dei requisiti anzidetti, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro.

Si riporta qui di seguito una breve descrizione della situazione nazionale relativa all'installazione e all'utilizzo di apparati RMN ad uso diagnostico.

Richieste di autorizzazione dal 1986 al

1989. - L'evoluzione temporale e la situazione attuale delle domande di autorizzazione all'installazione ed uso di apparecchiature a RMN ad uso diagnostico presso presidi pubblici e privati (pervenute all'Istituto Superiore di Sanità dal 1986 al dicembre 1989) e la loro distribuzione regionale sono riportate nelle Figure 1 e 2.

La Figura 1 mostra l'evoluzione temporale del numero di presidi a cui è stata già concessa l'autorizzazione ministeriale all'installazione.

Le Figure 1 e 3 mostrano l'evoluzione temporale e la situazione attuale delle apparecchiature autorizzate all'installazione e già di fatto installate sul territorio nazionale.

Il "bacino di utenza medio" calcolato sulla base del numero totale di domande di autorizzazione pervenute (sia dal settore pubblico sia da quello privato) sarebbe attualmente di circa 700.000 abitanti/macchina, se tutte le apparecchiature per cui è stata presentata domanda di autorizzazione fossero già state installate. Questo valore salirebbe a circa 2.100.000 abitanti/macchina ove si considerassero solo le apparecchiature installate (o da installare) in presidi pubblici.

La distribuzione regionale dei presidi che hanno presentato domanda di autorizzazione non è omogenea. Alcune regioni (Lombardia, Abruzzo, Molise, Lazio) presentano una situazione numerica di installazioni più elevata della media nazionale. Sensibilmente al di sotto della media sono invece: Valle d'Aosta, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige, Umbria, Campania, Calabria, Basilicata, Sicilia e Sardegna. Il caso della regione Abruzzo fornisce interessanti elementi di valutazione sugli attuali rapporti domanda/offerta nel campo della diagnostica ad RMN. In Abruzzo (circa 1.250.000 abitanti) sono attualmente operative quattro apparecchiature (una pubblica e tre private e convenzionate) con un corrispondente "bacino medio di utenza" di circa 300.000 abitanti/macchina. Il numero delle richieste di analisi RMN è tale che le quattro apparecchiature operano attualmente a pieno tempo, con lunghe liste di attesa.

Le macchine RMN autorizzate all'installazione e già installate sul territorio nazionale sono attualmente circa il 50% di quelle per cui è stata inoltrata domanda di autorizzazione, con un corrispondente "bacino medio di utenza" effettivo sul territorio nazionale pari a circa 1.400.000 abitanti/macchina.

Il numero totale di domande di autorizzazione all'installazione e uso di apparati RMN è andato crescendo in Italia in modo quasi lineare dal 1987 ad oggi. Analogo andamento è stato seguito dal numero totale di presidi autorizzati all'installazione (Figura 1).

Il livello qualitativo delle installazioni sinora ispezionate dall'Istituto Superiore di Sanità è risultato generalmente assai elevato e competitivo a livello internazionale, sia nel settore pubblico sia in quello privato.

Le installazioni RMN nel settore pubblico rappresentano circa il 33% del totale per quanto riguarda le domande di autorizzazione e circa il 29% per quanto riguarda le macchine autorizzate e installate. D'altra parte, il settore pubblico presenta una più alta concentrazione di macchine ad alto campo (con un rapporto tra macchine operanti a campi $\geq 1,5$ tesla e macchine a campi più bassi pari a circa 1:1 nel settore pubblico e circa 1:4 nel settore privato). In particolare le domande di autorizzazione di apparecchiature operanti a campi $\geq 1,5$ tesla sono pari a 24 unità, di cui 13 nel settore pubblico.

La diversa cinetica dell'evoluzione delle installazioni pubbliche a confronto con quelle private (Figure 2 e 3) è attribuibile a diversi fattori, tra cui i lunghi tempi necessari all'espletamento delle procedure amministrative (autorizzazioni a livello locale e regionale, gare di appalto, ecc.), nonché la carenza di personale reclutabile da quadri spesso fermi a contingenti di dieci o venti anni fa.

Deficienza iodica: Un grave problema di sanità pubblica non ancora affrontato adeguatamente. - Il gozzo endemico è una condizione assai diffusa: aree endemiche

sono presenti in tutte le parti del mondo. L'endemia è in genere associata con bassi livelli socio-economici, ma è diffusa anche nei paesi industrializzati.

Da studi compiuti si calcola che solo in Asia vi siano 400 milioni di individui affetti da questa condizione. In Italia sono state descritte aree endemiche pressoché in tutte le regioni, specie nell'arco alpino e nella dorsale appenninica. L'endemia gozzigena si associa con una elevata frequenza di ipotiroidismo neonatale che passa dallo 0,02% nelle zone esenti al 4% in zone di grave endemia. In queste zone particolarmente pericoloso per il bambino è il cosiddetto ipotiroidismo congenito transitorio che può in certe aree raggiungere il 10/13%.

Gozzo e cretinismo endemico vengono attribuiti a carenza alimentare di iodio. I valori di ioduria nelle zone endemiche risultano inferiori a 50 mg/g di creatinina urinaria, mentre valori ottimali dovrebbero essere compresi tra 100-150 mg/g. La carenza iodica induce una diminuzione della secrezione tiroidea di tiroxina e triiodotironina, i due ormoni contenenti nella loro molecola lo iodio. La ghiandola tiroidea concentra attivamente iodio ambientale al fine di provvedere alla sintesi di questi ormoni.

Laddove lo iodio nel terreno e nelle acque è carente, la tiroide si ipertrofica cercando di sopperire con un aumento della massa funzionante alla bassa produzione ormonale per unità di peso. L'ormone tiroideo è infatti la chiave senza la quale non possono realizzarsi una serie di programmi biochimici predisposti nei vari tessuti.

Il tessuto nervoso ha un assoluto bisogno dell'ormone durante lo sviluppo intrauterino dell'organo e nel periodo neonatale.

L'effetto ormonale, in tale periodo, si esplica sui vari stipiti cellulari del cervello intensificando e governando lo sviluppo della rete interneurone e la migrazione dei neuroni nella corteccia.

In mancanza dell'ormone il neonato si presenta affetto da vari gradi di insufficienza cerebrale fino al cretinismo conclamato. Se la deficienza ormonale viene

riconosciuta alla nascita, la somministrazione dell'ormone previene completamente il deficit cerebrale nei suoi vari gradi di espressione e consente lo sviluppo di un individuo normale.

Con la scorta di questi risultati sperimentali e clinici, sono stati promossi numerosi programmi volti in due direzioni: da una parte all'identificazione precoce nel neonato dell'insufficienza tiroidea e dall'altra all'attuazione della profilassi iodica per eradicare nelle zone endemiche la piaga del cretinismo.

L'intervento di diagnosi precoce è stato realizzato intorno agli anni '70. In quel periodo vi fu un ampio dibattito tra gli scienziati di numerosi paesi circa il costo-beneficio di una sorveglianza di massa dell'ipotiroidismo congenito neonatale. Alla fine però questa sorveglianza è stata adottata per legge nella maggior parte dei paesi industrializzati tra cui l'Italia, dove l'intervento di questo Istituto ha avuto un ruolo primario nel promuovere la sua attuazione. Si può oggi dire che nei paesi di un livello socio-economico elevato le conseguenze cerebrali dell'ipotiroidismo congenito neonatale sono scomparse.

Nei paesi con basso livello socio-economico il razionale della prevenzione del cretinismo non è lo screening di massa dei neonati che d'altra parte sarebbe impensa-

bile per gli elevati costi, ma la iodoprofilassi. Si tenga presente che in questi paesi gli effetti devastanti della carenza iodica si sommano alla malnutrizione proteico-calorica (*Kwashiorkor*, *Marasmus*) che, specie nel bambino, produce di per sé un ipotiroidismo subclinico.

Il cretinismo non è che la punta dell'iceberg; in effetti è il livello intellettuale di tutta la popolazione esposta alla carenza iodica che è mediamente più basso, se confrontato con gruppi di controllo, come hanno dimostrato numerosi studi epidemiologici condotti con test psicometrici in popolazioni scolari. Per cui si parla oggi di "disturbi da carenza iodica" non limitando gli effetti di questa condizione di carenza alimentare al gozzismo e al cretinismo endemico.

Molti stati hanno promulgato e attuato leggi per supplementare lo iodio nell'alimentazione delle popolazioni. Vaste campagne di iodoprofilassi sono state promosse in ogni parte del mondo, specie in America Latina.

Interventi di iodoprofilassi in aree limitate, basati su iniziative spontanee di gruppi di ricerca, sono stati realizzati anche in Italia. E' stato inoltre istituito un Comitato nazionale che si propone di promuovere e coordinare iniziative più globali.

Le misure attraverso cui viene attuata la profilassi sono diverse a seconda dello

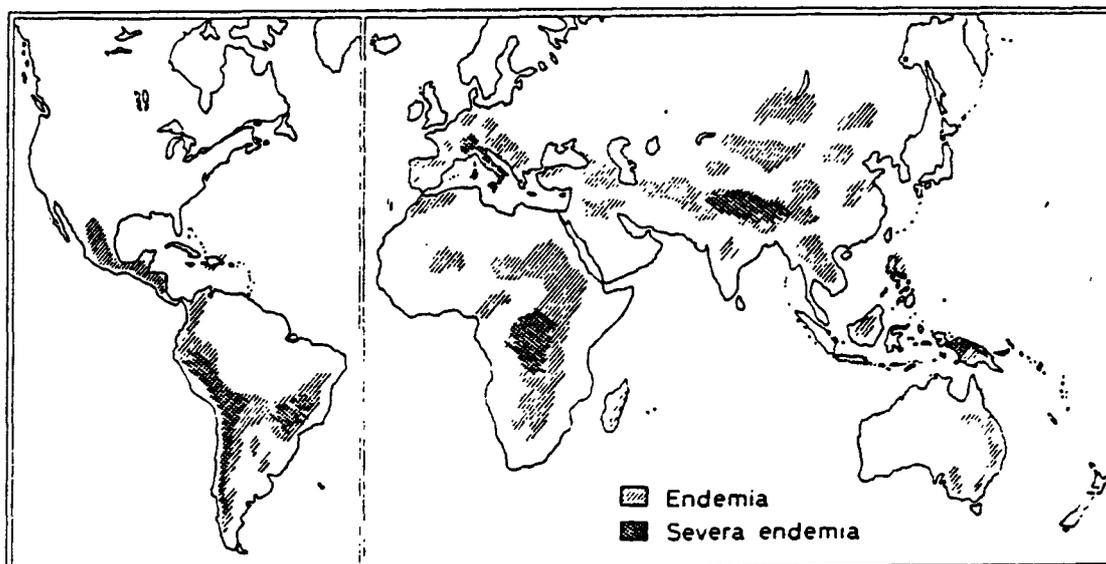


Figura 1. - Aree di endemia gozzigena

stato di sviluppo del paese nel quale viene condotta.

Nei paesi sviluppati è stata attuata la iodazione del cibo e delle acque. In genere il metodo più pratico, efficace ed economico è la iodazione del sale da cucina (10-30 mg di iodio/kg) per cui quest'ultima procedura è quella più largamente praticata. Attualmente la legislazione italiana prevede la preparazione di sale iodato, ma non ne fa obbligatorio il consumo.

Nei paesi in via di sviluppo, in particolare per le popolazioni che vivono segregate, in condizioni di estrema povertà e soffrendo di gravi carenze alimentari, si è invece adottata una profilassi con olio iodato (Lipiodol) somministrato con iniezione intramuscolare ogni tre-cinque anni. Più recentemente vari studi sembrano indicare che la somministrazione orale di olio iodato sia altrettanto efficace di quella intramuscolare nel prevenire le malattie da carenza iodica. Questo rilievo apre la prospettiva di una più facile profilassi nei paesi in via di sviluppo.

La carenza iodica è l'unico e solo fattore gozzigeno sinora accertato?

Oltre alla carenza iodica da povertà di iodio nelle acque e nel terreno, che è quella classica finora descritta, esiste una carenza dovuta al fatto che nell'alimentazione di certe popolazioni si fa grande consumo di brassicacee (rape, cavoli, cipolle), le quali contengono sostanze del tipo delle "tionamidi" o "tiocianati" che interferiscono con l'utilizzazione dello iodio da parte della tiroide. L'azione di questi "gozzigeni della dieta" è stata particolarmente ben documentata in Africa, nello Zaire, dove appunto il maggiore gozzigeno è rappresentato dalla cassava.

Ma, a parte il caso dei gozzigeni alimentari, vari "pollutanti ambientali" sono stati invocati quali gozzigeni. Negli studi di Gaitan è stato messo in evidenza che prodotti di degradazione delle cosiddette "sostanze umiche" quali il resorcinolo ed altre, presenti negli strati carboniferi o nelle falde argillose, hanno un effetto gozzigeno. Queste sostanze sono state

trovate quali contaminanti delle acque di pozzo di certe regioni endemiche della Columbia e del Kentucky; inoltre loro precursori quali i bio-flavonoidi si trovano in alte concentrazioni negli alimenti quali miglio, sorgo, fagioli, farina di noci che costituiscono il cibo principale nei paesi sottosviluppati.

Altri meccanismi sono stati proposti per spiegare l'endemia gozzigena in aree non carenti di iodio o per spiegare la resistenza alla profilassi iodica di certe zone endemiche: la contaminazione batterica e il suo intreccio con fattori autoimmunitari. E' questa un'ipotesi prospettata recentemente e in favore della quale si vanno accumulando numerose prove sperimentali ed evidenze epidemiologiche. Si è messo in evidenza che antigeni batterici (*Yersinia enterocolitica*) cross-reagiscono con autoanticorpi diretti verso strutture antigeniche della tiroide (recettore per il TSH).

Si è riscontrata in zone endemiche della Cina centrale (Shanxi) ad alto apporto alimentare di iodio un'alta prevalenza (50%) di soggetti con autoanticorpi stimolanti la crescita di cellule tiroidee in coltura, mentre nella provincia dello Qinghai un'alta percentuale di cretini mixedematosi con atrofia tiroidea avevano anticorpi inibenti tale crescita.

Se altri fattori gozzigeni vengono ora proposti, il loro ruolo non è definitivamente accertato e pertanto la carenza iodica rimane il più solido e provato agente etilogico dell'endemia e la profilassi il mezzo più efficace per la prevenzione del gozzismo e del cretinismo.

Tuttavia la profilassi iodica di massa non è rimasta scevra da critiche. E' stato riportato nelle aree endemiche un aumento del fenomeno dello Jod-Basedow dopo l'introduzione della profilassi.

I meccanismi attraverso cui lo iodio può produrre un ipertiroidismo sono noti: esiste un piccolo sottogruppo di individui i quali non possono, probabilmente per motivi genetici, attuare meccanismi omeo-

statici al carico di iodio e pertanto rispondono con un ipertiroidismo.

Si è anche riscontrato un rapporto tra iodio ambientale ed autoimmunità tiroidea, soprattutto si afferma che l'autoimmunità tiroidea verrebbe esacerbata dalla profilassi iodica. E' prematuro assegnare un ruolo patogenetico alla presenza di autoimmunità tiroidea nelle popolazioni sottoposte a iodoprofilassi. Gli anni a venire potranno dirci se in quelle popolazioni si assisterà ad un aumento di patologia tiroidea su base autoimmune.

Tali remore non hanno scosso l'intento di introdurre la profilassi iodica nelle aree endemiche e subendemiche. In alcuni paesi tutto il sale da cucina è iodato per legge, in altri è autorizzata la commercializzazione dell'alimento iodato, ma è all'utente cui spetta l'ultima scelta.

Si assiste così ad un graduale e spesso difficile iter nella iodizzazione delle aree endemiche, per quanto esista un generale consenso degli scienziati che questa debba essere attuata. Mentre si concentrano gli sforzi, da un lato per convincere i Governi a legiferare in proposito, e dall'altro per propagandare nelle popolazioni l'importanza della iodazione e i danni derivanti dalla sua carenza, si assiste ad un fenomeno nuovo e curioso. Il diffondersi di un diverso stile di vita, dovuto alle grandi migrazioni interne, all'assottigliamento di comunità segregate, all'accesso ad una più ampia catena alimentare ha determinato il fenomeno della "profilassi iodica indotta". Zone per l'innanzi iodocarenti si stanno gradualmente e spontaneamente iodizzando. Vengono riferiti aumenti delle iodurie e significative diminuzioni della prevalenza del gozzo.

Questa osservazione epidemiologica deve essere considerata una curiosità limitata a qualche area ai margini delle società molto sviluppate. Bisogna pensare alla dimensione del fenomeno che investe vastissime aree del pianeta; qui la profilassi, oltre a ridurre il cretinismo ed il gozzismo, può dare nuovo vigore intellettuale alle popolazioni sulle cui attività si fonda lo sviluppo dei vari paesi.

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Corsi di aggiornamento a livello nazionale. - Negli ultimi 20 anni si è assistito nei vari paesi industrializzati allo sviluppo e alla organizzazione di sistemi sanitari caratterizzati dalla presenza, accanto alla funzione curativa, della non meno importante funzione preventiva. A ciò deve aggiungersi il rapido evolversi delle conoscenze e delle tecniche negli ultimi decenni. Questi due fattori hanno ancor più reso necessaria, per gli operatori del settore sanitario, l'esigenza di continuare la propria preparazione professionale nel corso del periodo lavorativo, mediante un'attività di formazione permanente, utile non solo per il singolo operatore ma anche per dare incremento alla qualità del servizio prestato in favore della collettività. Nel quadro del processo formativo sopra indicato, l'aggiornamento scientifico-culturale costituisce un momento di non indifferente rilievo, soprattutto se ancorato alle possibilità di traduzione in comportamenti delle conoscenze apprese. Nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale la competenza in materia di formazione e di aggiornamento del personale sanitario è ripartita a vari livelli: locale, regionale e centrale; per quest'ultimo, ai sensi della legge 23 dicembre 1978, n. 833, art. 9, l'Istituto Superiore di Sanità è incaricato di attuare corsi di aggiornamento e specializzazione in collaborazione con regioni, università ed enti pubblici di ricerca.

Tale compito si è potuto tradurre in piani didattici annuali per l'iniziativa e l'impegno di numerosi laboratori dell'Istituto, che hanno dato risposta, anche se in misura ridotta - in relazione alle limitate risorse assegnate a tale attività - a bisogni formativi provenienti da diverse figure professionali presenti nelle strutture sanitarie. Insieme ai laboratori ha concorso all'attuazione dei programmi indicati la Segreteria per le Attività Culturali. Tale struttura è preposta, tra l'altro, alla promozione e organizzazione sia di corsi di aggiornamento sia di congressi, allo svolgimento

di attività di ospitalità nei riguardi di ricercatori italiani e stranieri, alle relazioni nazionali ed internazionali.

Dal 1978 ad oggi sono stati svolti 204 corsi di breve durata, nei seguenti settori: Alimenti, Diagnostica chimico-clinica, Diagnostica microbiologica e parassitologica, Documentazione biomedica, Educazione sanitaria, Epidemiologia e biostatistica, Fisica e tecnologie biomediche, Igiene ambientale, Tossicodipendenze, Tossicologia, Veterinaria.

Più di 10.000 persone hanno partecipato ai suddetti corsi, caratterizzati, in linea generale, dall'interdisciplinarietà degli argomenti e dall'attenzione alla pertinen-

za dei metodi didattici rispetto ai contenuti.

In particolare, vengono favoriti i metodi attivi che privilegiano lo scambio e l'utilizzazione di esperienze dei partecipanti, l'interazione docente/discente, l'analisi di specifici problemi professionali, tramite discussioni e lavori di gruppo. In altri corsi, invece, si dà maggiore enfasi alle dimostrazioni pratiche sull'uso delle più moderne tecnologie, per permettere aggiornamenti e uniformità di metodi di laboratorio a livello nazionale.

Con questo intervento si intendono presentare, sia pur brevemente, i dati dell'attività relativa all'anno 1989.

Tabella 1. - Distribuzione per settore del numero dei corsi dell'Istituto Superiore di Sanità per il 1989, della loro durata espressa in giorni, del numero delle domande di iscrizione pervenute e dei partecipanti

Settore	Corsi N°	Durata (giorni)	Iscrizioni N°	Partecipanti N°
Alimenti	6	14	617	164
Diagnostica microb e parass	4	13	245	104
Epidemiologia e biostatistica	8	38	920	311
Farmaco	1	2	118	93
Fisica e tecnologie biomediche	1	4	77	56
Igiene ambientale	4	14	682	191
Tossicodipendenze	2	6	406	297
Tossicologia	1	4	48	27
Veterinaria	5	22	375	140
TOTALE	32	117	3488	1383

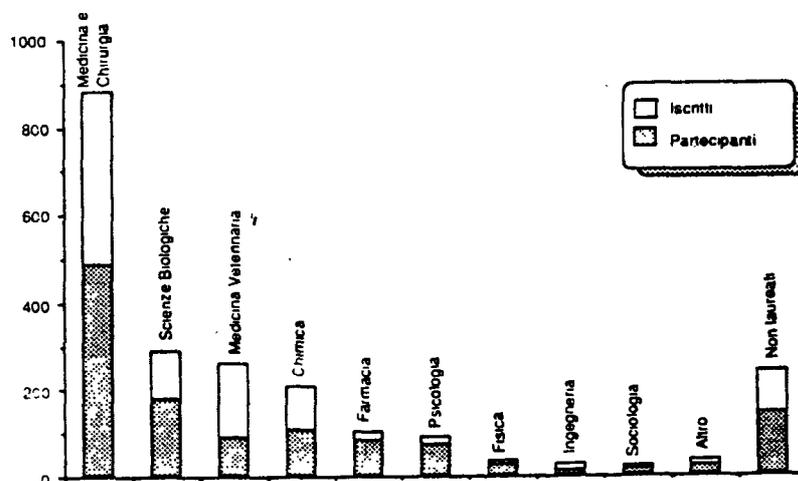


Figura 1. - Rilevamento delle lauree degli iscritti e dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità nel 1989

In tale anno i corsi di specializzazione realizzati sono stati 32, frequentati da 1.383 partecipanti, di cui 747 uomini e 636 donne, per una durata complessiva di 117 giorni. Non è stato possibile dare corso alle 3.488 iscrizioni, provenienti da 2.218 richiedenti, dei quali 1.298 uomini e 920 donne. Il numero delle iscrizioni risulta superiore a quello dei richiedenti, in quanto è offerta la possibilità di iscriversi a più di un corso e fino ad un massimo di 4 (vedi Tabella 1). Le risorse assegnate alla didat-

tica sono ammontate a lire 160 milioni, analoga somma è iscritta nel bilancio del 1990. Nel novero delle 32 iniziative di aggiornamento promosse nel 1989 sono stati esclusi due corsi programmati per il 1988 e successivamente realizzati, nonché due corsi rivolti prevalentemente a personale proveniente da paesi in via di sviluppo, e due corsi riservati al personale interno.

Hanno partecipato all'organizzazione di alcune delle iniziative istituzioni del Servizio Sanitario Nazionale, istituti universi-

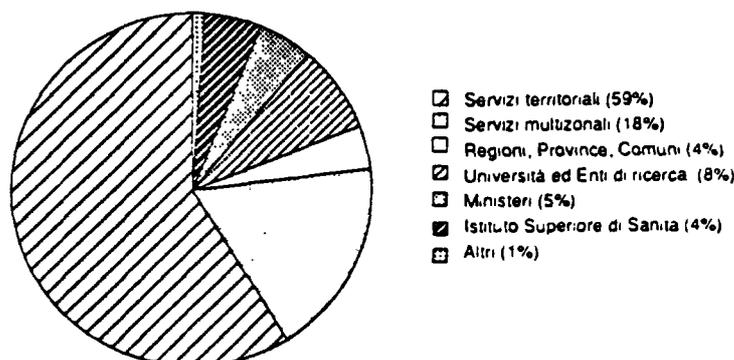


Figura 2. - Distribuzione per strutture di provenienza degli iscritti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità, anno 1989

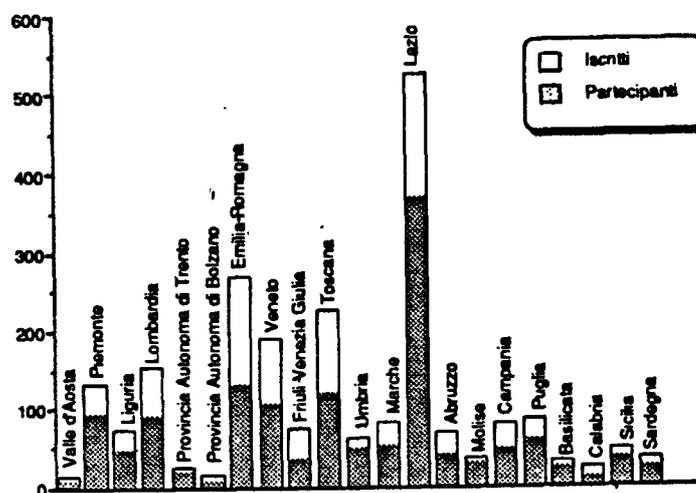


Figura 3. - Distribuzione regionale degli iscritti e dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità nel 1989

tari ed enti di ricerca, organismi internazionali (World Health Organization) e taluni ordini professionali. Nella Tabella 1 sono indicati, per settore di intervento, il numero dei corsi svolti, la loro durata espressa in giorni, il numero dei partecipanti e quello delle iscrizioni pervenute. A tale proposito si precisa che la diffusione delle informazioni relative a questa attività è indirizzata a livello di strutture e non di singolo operatore. Le principali strutture coinvolte sono dunque le seguenti: Assessorati regionali per la sanità, Assessori, Servizi di formazione, Osservatori epidemiologici regionali; Presidi o Servizi multinazionali di prevenzione; Coordinatori sanitari di Unità Sanitarie Locali; Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico; Istituti zooprofilattici sperimentali nonché, per specifici programmi, Facoltà universitarie ed Istituti pubblici di ricerca.

I corsi si sono caratterizzati, come già detto, per una breve durata, variabile dai 2 ai 5 giorni, che consente un distacco più agevole dall'attività professionale.

Per ciascun programma didattico si sono stabiliti un numero massimo di partecipanti e pre-requisiti; inoltre, per esempio, mentre per taluni corsi, come "Epidemiologia clinica per la pediatria", l'aggiornamento ha riguardato uno specifico ruolo professionale, per altri invece si è prevista la presenza di più figure professionali, con il fine di favorire un proficuo scambio interdisciplinare di esperienze, tra gli stessi partecipanti. La maggioranza di coloro che si sono iscritti e che hanno partecipato ai corsi è risultata costituita, tuttavia, da laureati in medicina (883 iscritti e 547 partecipanti). Nella Figura 1 sono riportati i dati relativi al numero degli iscritti e dei partecipanti, suddivisi per titolo di studio, mentre nella Figura 2 sono illustrati i dati relativi alle strutture di

provenienza; si osserva in proposito che più della metà dei richiedenti sono operatori dei servizi territoriali.

L'età dei richiedenti risulta compresa nelle seguenti fasce: meno di 30 anni, 13%; dai 30 ai 34 anni, 29%; dai 35 ai 39 anni, 26%; oltre i 40 anni, 27%; un 5% non ha precisato l'età.

I criteri di selezione dei partecipanti, tenendo presente i requisiti professionali richiesti, tendono ad assicurare un'equa distribuzione regionale. Purtroppo non sempre ciò si è verificato, in quanto i partecipanti provenienti dal Nord d'Italia sono stati 533, dal Sud e dalle Isole 266 e dal Centro 584. Questa mancanza di omogeneità si può attribuire agli squilibri, tuttora presenti, nell'organizzazione sanitaria del paese. Accanto alle 926 iscrizioni provenienti dal Nord, se ne sono sommate 806 dal Centro, nel cui ambito la regione Lazio è rappresentata in larga parte, per ovvi motivi connessi alla ubicazione della sede dei corsi e 406 dal Sud e dalle Isole (vedi Figura 3). Per rendere più equilibrata la situazione appare necessario, in futuro, uno sforzo delle strutture sanitarie regionali e locali per una diffusione più capillare delle informazioni inerenti ai corsi.

Per quanto riguarda l'attività di insegnamento alla stessa hanno contribuito, prevalentemente, le diverse componenti che hanno pianificato i programmi scientifici in dettaglio o che vi hanno collaborato: si registrano infatti 207 interventi di personale dell'Istituto, 66 del Servizio Sanitario Nazionale, 79 di università e istituti di ricerca, 11 di organismi internazionali (WHO, International Agency for Research on Cancer, Food and Agricultural Organization), 6 di istituti stranieri, 27 di ministeri. L'impegno e l'interesse del corpo docente dovrebbe peraltro essere incoraggiato e riconosciuto; tra l'altro, le remunera-

zioni offerte per le lezioni appaiono molto modeste e postulano da tempo l'esigenza di un loro adeguamento.

I dati sopra riportati rappresentano la registrazione derivante da una consolidata organizzazione tecnico-scientifica della didattica svolta presso l'ISS che ha permesso, in questi dieci anni, anche la replica di molti moduli didattici, a livello inter-regionale, regionale e locale, riguardanti soprattutto il settore epidemiologico. Dall'anno 1988, inoltre, nell'ambito dell'attività svolta a livello centrale, è stata avviata una ricerca sperimentale sulla valutazione delle opinioni dei partecipanti. I primi dati, in corso di pubblicazione, ottenuti dall'analisi di 977 questionari, restituiti compilati da parte dei 1.311 partecipanti, nell'anno 1988, costituiscono un ulteriore elemento di validazione rispetto ai metodi proposti, alla durata dei corsi, alla possibilità di utilizzazione delle nozioni apprese, ecc.

La diversificazione dei temi oggetto dell'aggiornamento e della formazione, riguardanti la salute, richiedono normalmente stretti collegamenti con la ricerca. A questa necessaria interazione formazione-ricerca è opportuno aggiungere la pianificazione e l'attuazione di attività di ricerca nel campo specifico della formazione.

Il ritardo con cui si affronta la costruzione di un progetto di formazione permanente a livello nazionale, oggi troppo frammentato su vari livelli e diverse istituzioni, richiede necessariamente l'esperienza e la competenza di più forze ma soprattutto la sinergia e l'integrazione delle strutture operanti in materia affinché si attui un progetto di formazione adeguato ai tempi e alle realtà europee.

Corsi internazionali per i paesi in via di sviluppo. - 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 secondo anno di attività diplomando venti dei ventuno partecipanti.

Da segnalare inoltre il *Corso internazionale di malariologia* che si è svolto in Thailandia e a Roma.

In Thailandia, presso il Malaria Training Centre di Phrabbuddhabath, sono stati affrontati argomenti di parassitologia, entomologia, statistica, epidemiologia, chemioterapia della malaria con osservazioni pratiche ed esercitazioni sul campo delle operazioni di controllo e un esercizio finale sull'analisi della situazione malarica; a Roma, presso l'ISS, sono stati trattati argomenti di entomologia, epidemiologia, immunologia, chemioterapia con accento posto sul planning del controllo della malaria e un esercizio finale individuale consistente nello sviluppare un piano di controllo per il proprio paese di origine o un paese di particolare interesse per il partecipante (partecipanti italiani).

Sulla base dell'esperienza dello scorso anno, i partecipanti hanno effettuato la parte pratica sul terreno prima di quella relativa alla programmazione. La conoscenza diretta della realtà operativa e delle difficoltà organizzative hanno costituito un valido terreno di riflessione e di discussione durante lo svolgimento della parte italiana del corso.

PAGINA BIANCA

ATTIVITA' DI RICERCA

PAGINA BIANCA

ARTICOLAZIONE DEI PROGETTI DI RICERCA

L'anno 1989 ha visto la conclusione dei progetti di ricerca quinquennali dei quali si dà di seguito l'articolazione in sottoprogetti con l'indicazione dei relativi coordinatori.

Progetto Malattie Infettive

Coordinatore: Gianfranco Donelli

Sottoprogetto 1. - Epidemiologia (Alfredo Zampieri)

Sottoprogetto 2. - Gastroenteriti (Gianfranco Donelli)

Sottoprogetto 3. - Infezioni respiratorie e neurologiche (Paola Verani Borgucci)

Sottoprogetto 4. - Malattie parassitarie (Giancarlo Majori)

Sottoprogetto 5. - Opportunismo microbico (Antonio Cassone)

Sottoprogetto 6. - Patogenesi delle infezioni batteriche e virali (Giovanni Battista Rossi)

Sottoprogetto 7. - Sanità animale e zoonosi (Adriano Mantovani)

Sottoprogetto 8. - Epatiti virali (Paolo Pasquini)

Progetto Patologia non Infettiva

Coordinatore: Cesare Peschle

Sottoprogetto 1. - Fisiopatologia cellulare (Giuliano D'Agnolo)

Sottoprogetto 2. - Immunologia (Giuseppe Vicari)

Sottoprogetto 3. - Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo (Cesare Peschle)

Sottoprogetto 4. - Malattie cardiovascolari e degenerative (Giovanni Serlupi Crescenzi)

Sottoprogetto 5. - Basi molecolari delle neoplasie dello sviluppo (Cesare Peschle)

Sottoprogetto 6. - Protesi e biomateriali (Aurelia Sargentini)

Sottoprogetto 7. - Fisiopatologia neurotessutale e comportamentale (Giorgio Bignami)

Sottoprogetto 8. - Epidemiologia delle malattie croniche e degenerative (Alessandro Menotti)

Progetto Ambiente

Coordinatore: Angelo Sampaolo

Sottoprogetto 1. - Antiparassitari (Ivano Camoni)

Sottoprogetto 2. - Cessioni ed elementi in tracce (Angelo Sampaolo)

Sottoprogetto 3. - Epidemiologia ambientale (Antonio Reggiani)

Sottoprogetto 4. - Fibre minerali (Gianfranco Donelli)

Sottoprogetto 5. - Genotossicità (Angelo Carere)

Sottoprogetto 6. - Meccanismi di tossicità (Angelo Carere)

- Sottoprogetto 7. - Qualità dell'aria (Maria Adele Bertolaccini)
- Sottoprogetto 8. - Radiazioni ionizzanti (Eugenio Tabet)
- Sottoprogetto 9. - Radiazioni non ionizzanti (Martino Grandolfo)
- Sottoprogetto 10. - Solventi (Nora Frontali)
- Sottoprogetto 11. - Ecotossicità (Pier Giovanni Turillazzi)
- Programma d'Azione 12. - Sostanze chimiche (Angelo Sampaolo)
- Programma d'Azione 13. - Impatto ambientale (Giovanni Alfredo Zapponi)

Progetto Farmaci

Coordinatore: Vincenzo Giovanni Longo

- Sottoprogetto 1. - Studio dell'invecchiamento cerebrale e dei modelli sperimentali delle demenze senili (Vincenzo Giovanni Longo)
- Sottoprogetto 2. - Farmacologia previsionale di sostanze attive sui recettori del sistema nervoso centrale (Vincenzo Giovanni Longo)
- Sottoprogetto 3. - Struttura, attività dei farmaci (Maria Ada Iorio)
- Sottoprogetto 4. - Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci (Guido Cavina)
- Sottoprogetto 5. - Abuso di droga e tossicodipendenze (Ustik Avico)
- Sottoprogetto 6. - Sviluppo di farmaci per malattie orfane e tropicali nella medicina tradizionale e per sintesi (Carlo Giulio Casinovi)
- Sottoprogetto 7. - Farmacocinetica (Piergiorgio Zuccaro)

Progetto Alimenti e Salute

Coordinatore: Angelo Stacchini

- Sottoprogetto 1. - Problematiche relative all'impiego dei prodotti dietetici e della prima infanzia (Guido Bellomonte)
- Sottoprogetto 2. - Presenza ed effetti di contaminanti chimici e biologici negli alimenti (Angelo Stacchini)
- Sottoprogetto 3. - Qualità igienico-sanitaria e valore nutrizionale degli alimenti in funzione delle tecnologie produttive e di conservazione (Adriana Bocca)
- Sottoprogetto 4. - Intossicazioni e infezioni alimentari (Giordano De Felip)
- Sottoprogetto 5. - Aromi (Massimo De Vincenzi)

Progetto Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari

Coordinatore: Alfredo Zampieri

- Sottoprogetto 1. - Valutazione tecnologica (Aurelia Sargentini)
- Sottoprogetto 2. - Valutazione di interventi per problemi di particolare rilevanza (Alfredo Zampieri)

Progetto MALATTIE INFETTIVE

Sottoprogetto 1. - *Epidemiologia*

E' stato dato nuovo impulso al meccanismo dei sistemi informativi delle malattie infettive con attività dirette all'utilizzazione dei dati ottenuti per la pianificazione di interventi preventivi. I dati riassuntivi dalle notifiche ISTAT relativi agli ultimi 5 anni e l'aggiornamento al 1989 dell'archivio che raccoglie i dati di 34 paesi europei rappresentano i principali prodotti di questa attività. Sempre nell'ambito della sorveglianza, studi particolari sono stati sviluppati per la stima dell'epidemiologia della tubercolosi, utilizzando dati sui consumi di farmaci derivati dal sistema VIDEOFAR che peraltro ha dimostrato di produrre un eccesso di falsi positivi. La sorveglianza della meningite meningococcica ha documentato la prevalente circolazione del sierogruppo C, altamente virulento e resistente ai sulfamidici e sensibile alla rifampicina e minociclina.

Nel settore dell'AIDS è stato dimostrato che il rischio di malattia in Italia non è diverso per le diverse categorie di trasmissione, né per fattori come sesso, età e comportamenti, ma dipende sostanzialmente dalla durata dell'infezione. Sono stati inoltre perfezionati modelli matematici di interpretazione del fenomeno e di previsione dello stesso. Col passare del tempo, peraltro, aumenta l'età alla quale i casi vengono notificati. L'analisi della mortalità ufficiale ha dimostrato una notevole discrepanza tra dati ISTAT e Archivio nazionale dei casi AIDS, specie in relazione alle cause specifiche di morte. L'AIDS sta emergendo quale importante causa di morte prematura per le fasce di età 20-44 anni.

Nel settore delle infezioni ospedaliere si è riusciti ad attivare, in un quarto degli ospedali arruolati, sistemi di sorveglianza e, in un terzo, protocolli assistenziali. Nei neonati l'incidenza di infezione ospedaliera è del 18,6% per tutte le infezioni e del 4,4% per quelle maggiori. Nei pazienti di chirurgia pediatrica il tasso di infezione ospedaliera è del 5 per mille.

Gli studi sulla sieroepidemiologia dell'epatite virale nei bambini hanno identificato aree di elevata endemia nel sud del paese. Il sistema di sorveglianza ha indicato che l'incidenza della malattia è in declino. I più importanti fattori di rischio dell'epatite B sono stati identificati con gli interventi chirurgici, l'ospedalizzazione, le terapie odontoiatriche e la convivenza con portatori di antigene HBsAg.

Sono stati avviati studi di fattibilità per la conduzione di ricerche sieroepidemiologiche destinate a valutare la persistenza dell'immunità a distanza dall'esecuzione di specifiche vaccinazioni. Contemporaneamente sono proseguite le campagne di vaccinazione contro il morbillo in

circa 300 USL con un tasso di vaccinazione di oltre l'80% nelle età "target". L'elevata partecipazione dipende dall'efficienza dei servizi.

Sottoprogetto 2. - Gastroenteriti

Nell'ambito delle ricerche sul ruolo dei clostridi nella patologia intestinale è iniziata la costruzione di una "gene library" di *Clostridium difficile* in *Escherichia coli* usando il vettore EMBL 3, per il clonaggio di frammenti di DNA codificanti per le varie frazioni tossiche, al fine di ottenere maggiori informazioni sulla struttura del polipeptide e sul modo d'azione. E' stato inoltre approfondito lo studio di un antigene di peso molecolare 35.000, corrispondente alla proteina maggiormente rappresentata nei ceppi isolati da malati. Sono stati in particolare eseguiti studi tendenti a verificare, mediante "immunoblotting", la presenza di tale antigene in ceppi di diversa provenienza (portatori e bambini) e in ceppi di clostridi appartenenti a specie diverse al fine di saggiarne la specificità. L'antigene è stato quindi parzialmente purificato, mediante tecniche cromatografiche, e sono stati prodotti sieri specifici. Sono inoltre proseguiti gli studi sulle proprietà di superficie di ceppi di *Clostridium spiroforme* di diversa provenienza. Sono stati caratterizzati due tipi di strutture superficiali: una simil-capsulare, adiacente alla parete batterica, ed una più esterna, di aspetto filamentoso. La prima è risultata sempre presente nei ceppi esaminati, mentre la seconda ricopriva il materiale capsulare in alcuni dei ceppi studiati. La capsula è stata anche individuata quale responsabile dell'attività emoagglutinante dei ceppi di *C. spiroforme*. E' stata inoltre sviluppata una ricerca sui meccanismi di citotossicità delle tossine di *C. difficile* in sistemi cellulari *in vitro*. Per quanto riguarda la tossina A, ne è stato studiato il meccanismo di internalizzazione e di bioattivazione in differenti modelli cellulari, mentre per quanto riguarda la B ne sono state studiate le alterazioni strutturali indotte in sistemi epiteliali ed il probabile bersaglio intracellulare a livello del citoscheletro.

Nel quadro delle ricerche sui ceppi di *E. coli* produttori di emolisina (Hly) e fattore citotossico necrotizzante (CNF), sono proseguiti gli studi sulle basi genetiche dell'associazione esistente tra queste due tossine. I geni codificanti Hly e CNF sono stati clonati dal cromosoma di uno stipite uropatogeno di *E. coli* in un unico frammento di DNA di 30 Kbasi, e questo risultato ha confermato come l'associazione fenotipica tra produzione di CNF e produzione di Hly abbia la sua base genetica nell'esistenza di un "cluster" di geni di virulenza sul cromosoma di questi batteri. E' quindi proseguito lo studio sulle infezioni da ceppi di *E. coli* produttori di Verotossina (VTEC). Sono stati studiati 29 casi di sindrome emolitico-uremica e l'infezione da VTEC è stata identificata in 5 casi (17%). Questo studio ha tra l'altro consentito il primo isolamento in Italia di uno stipite di VTEC O157:H7, un sierotipo che ha già causato gravi epidemie di colite emorragica in altre nazioni.

E' stato anche avviato uno studio caso-controllo sull'eziologia della sindrome emolitico-uremica (SEU), esaminando 29 casi e 28 controlli appaiati. Tutti i soggetti sono risultati negativi per Salmonella, Shigella, Yersinia e Campylobacter mentre l'infezione da *E. coli* verotossigenico

è stata dimostrata in 5 casi e in nessun controllo. Sono iniziati inoltre studi volti ad evidenziare la risposta immunitaria di questi soggetti verso antigeni diversi di *E. coli* (LPS, flagelli, ecc).

Di 285 stipiti di *Yersinia* spp. isolati da uomo e 185 isolati da animali sono stati determinati la specie, il biotipo, la sensibilità agli antimicrobici. Di 52 isolati da uomo e di 23 isolati da animali sono inoltre state studiate le caratteristiche di virulenza *in vivo* (DL50 in topo) e *in vitro* (calciodipendenza, capacità autoagglutinante e assenza di attività pirazinamidasi). Le caratteristiche degli stipiti isolati da animali, simili a quelle degli isolati da uomo, fanno pensare ad un possibile ruolo dei primi come serbatoio; restano tuttavia da chiarire i modi e le vie di trasmissione.

Allo scopo di verificare la validità della tipizzazione fagica e dell'analisi del contenuto di DNA plasmidico come "markers" epidemiologici aggiuntivi rispetto ai test tradizionali (determinazione del pattern di resistenza e attività colicinogenica) sono stati esaminati 172 ceppi di *Salmonella typhimurium* isolati da feci di soggetti con enterite nel corso di epidemie, da feci di casi isolati di enterite e da soggetti asintomatici nell'area di Roma. Sono stati inoltre esaminati 38 ceppi di *S. typhimurium* isolati nel corso di una epidemia di origine alimentare, da feci di bambini in un ospedale di Isernia. L'uso combinato dei vari test e in particolare la determinazione del profilo plasmidico si è dimostrata di notevole utilità nell'identificazione di isolati epidemiologicamente correlati.

Nell'ambito delle ricerche sulla correlazione tra sistemi di trasporto del ferro in *Salmonella* e virulenza, sono stati esaminati 120 ceppi di *Salmonella* di sierotipi diversi, isolati da infezioni enteriche ed extraintestinali. La produzione e quantizzazione dei siderofori è stata determinata mediante saggi chimici atti ad evidenziare la presenza di gruppi funzionali caratteristici delle due classi principali di siderofori: catecoli-fenolati e idrossammati. Questi saggi hanno messo in evidenza che tutti i ceppi di *Salmonella*, indipendentemente dal materiale di origine e dal sierotipo, cresciuti in carenza di ferro, hanno prodotto catecolo in misura variabile, mentre alcune *Salmonelle*, in particolare *S. wien*, hanno prodotto anche un sideroforo addizionale, ossia un composto con reattività chimica di idrossammato. Mediante un appropriato saggio biologico è stato possibile determinare che il composto idrossammato prodotto corrisponde alla aerobactina, un sideroforo associato alla virulenza di ceppi di *E. coli* e *Salmonella* spp.; è stato anche osservato che la produzione di aerobactina era sempre associata alla presenza di un plasmide di alto P.M. (100-150 Kb), già descritto in ceppi epidemici e aerobactina-produttori di *Salmonella*.

E' proseguito poi lo studio degli antigeni proteici di *Campylobacter pylori*; dall'analisi della risposta immunitaria (IgG) di pazienti affetti da gastrite e/o ulcera peptica (mediante la tecnica del Western Blot) è risultato che una proteina di elevato P.M. (circa 110 KDa in SDS-PAGE) rappresenta uno dei principali antigeni specifici di *C. pylori*. Sono in corso ulteriori indagini volte da un lato ad ottenere indicazioni sulla localizzazione di tale antigene proteico nella cellula batterica, dall'altro ad una sua purificazione.

Nell'ambito delle ricerche sugli agenti etiologici di enteriti virali, è stato studiato il mecca-

nismo di penetrazione degli astrovirus in cellule sensibili. Nelle cellule trattate con diversi agenti lisosomotropici o con lo ionoforo monensina è stata osservata una drastica inibizione dell'infezione virale. Questi risultati hanno suggerito che il rilascio del genoma virale nel citoplasma avviene a livello di vescicole acide quali gli endosomi e/o i lisosomi. Gli studi di microscopia elettronica hanno confermato tale ipotesi indicando l'endocitosi come il più probabile meccanismo di penetrazione degli astrovirus nelle cellule ospiti.

Si è inoltre iniziato uno studio *in vitro* sull'attività inibente di flavani, isoflavani e isoflaveni sull'infezione da astrovirus. I primi risultati ottenuti hanno mostrato che l'infezione virale è sensibile ai flavanoidi presi in esame.

Nel quadro degli studi sulle infezioni enteriche da *Cryptosporidium* sono state infine avviate ricerche sulla crescita del parassita in colture cellulari.

Sottoprogetto 3. - *Infezioni respiratorie e neurologiche*

Una tematica importante sviluppata nell'ambito di tutte le linee di ricerca è stata lo studio della circolazione e persistenza nell'ambiente degli agenti implicati. Altro obiettivo verso il quale si sono indirizzate le linee di ricerca, anche se non in ugual misura per tutte, è stato lo sviluppo di tecniche molecolari per la caratterizzazione degli agenti interessati. A tal proposito è di notevole importanza il livello di caratterizzazione molecolare ottenuto con i virus influenzali e poliomielitici.

Nel complesso i risultati ottenuti presentano importanti risvolti sanitari, già previsti per alcune linee di ricerca, 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 all'identificazione di un nuovo patogeno umano.

Ciò premesso, sono da sottolineare alcuni risultati interessanti, anche per possibili sviluppi futuri, ottenuti dalle singole linee di ricerca.

1) *Infezioni da Legionella pneumophila*. Caratterizzazione con anticorpi monoclonali di sottotipi antigenici del microrganismo e identificazione di tutti gli stipiti associati a casi di infezione nell'uomo come appartenenti al sottotipo Pontiac. A questo sottotipo sarebbe quindi associato il potere patogeno della Legionella o, in alternativa, una maggiore resistenza negli ambienti confinati associati all'infezione nell'uomo. Dati interessanti riguardano lo studio della sensibilità della Legionella all'azione di sostanze attive nei meccanismi di trasporto del ferro (transferrine, sostanze chelanti); ciò al fine di un uso di tali sostanze come batteriostatici o battericidi.

2) *Caratterizzazione di virus influenzali*. Identificazione antigenica degli stipiti circolanti nella stagione 1988-1989 che risultano tutti sierologicamente correlati alla variante A/Taiwan/86 del sottotipo H1N1. Interessante è lo studio dei virus influenzali di tipo A isolati dai suini e dai cavalli. La loro caratterizzazione e il confronto con le varianti umane a cui alcuni di essi sono correlati possono fornire dati interessanti sull'ecologia dei virus influenzali.

3) *Malattia poliomielitica*. Comparazione delle sequenze nucleotidiche di due ceppi di poliovirus tipo 2, Sabin-like, isolati da casi paralitici con quelle del ceppo selvaggio e del ceppo Sabin, onde evidenziare le mutazioni associate alla neurovirulenza. Interessante è lo studio a livello molecolare dell'attività antivirale sul poliovirus tipo 2 di sostanze appartenenti alla famiglia dei flavani.

4) *Infezioni da arbovirus*. Valutazione della persistenza delle diverse classi anticorpali (IgG e IgM) a seguito di infezioni da Phlebovirus Toscana con sintomatologia neurologica. Interessante è lo studio dei tassi di infezione da virus Toscana di flebotomi controllati durante il periodo della loro attività in uno stesso focolaio naturale. I primi risultati sembrano confermare che, secondo quanto dimostrato sperimentalmente in flebotomi di allevamento, il mantenimento in natura del virus Toscana (e di due altri arbovirus che circolano nello stesso focolaio) avvenga principalmente per trasmissione transovarica, in quanto non viene osservato un aumento del tasso di infezione come previsto nel caso di una amplificazione dovuta all'interessamento del ciclo naturale di un vertebrato viremico.

Sottoprogetto 4. - *Malattie parassitarie*

Nell'ambito della linea di ricerca sulla malaria è stata ottenuta, attraverso lo sviluppo di genoteche specifiche, l'identificazione di cromosomi omologhi nei cariotipi molecolari polimorfici di linee pure appartenenti alla specie *Plasmodium berghei*. Questo lavoro preliminare ha permesso di mettere in evidenza polimorfismi di dimensioni cromosomiche particolarmente vistose nel caso dei cromosomi 7 e 4. E' stata dimostrata una correlazione tra questi polimorfismi e l'abbondanza relativa di una sequenza ripetitiva subtelomerica da 2,3 kb, precedentemente caratterizzata. Ciò ha permesso di ipotizzare meccanismi di scambio tra porzioni subtelomeriche di cromosomi non omologhi, implicanti eventi di ricombinazione tra sequenze ripetitive. Per quanto riguarda i vettori, sono stati studiati gli ordinamenti cromosomici alternativi in *Anopheles superpictus* e sono state effettuate numerose identificazioni citotassonomiche in campioni del complesso *Anopheles gambiae* raccolti in Madagascar, nella R.F.I. delle Comore ed in Burkina Faso.

L'attività di ricerca sulle leishmaniosi è proseguita con la creazione di un'unità sierodiagnostica presso i servizi veterinari di Malta per il controllo della leishmaniosi umana e canina. E' stato allestito un sistema di monitoraggio precoce della leishmaniosi viscerale in Italia centro-meridionale per il rilevamento delle infezioni in soggetti HIV positivi. Sono proseguite le ricerche sull'azione di "farmaci orfani" su *Leishmania infantum*. E' stato sequenziato un probe a kDNA per la diagnosi di *L. infantum*. Mediante tipizzazione isoenzimatica di ceppi provenienti da Malta è stato individuato il vettore della leishmaniosi cutanea da *L. infantum* (*Phlebotomus perniciosus*). E' proseguito lo studio per leishmanine specifiche utilizzando membrane purificate in modello animale. Un antigene standardizzato è stato saggiato in un campione di popolazione umana in Sardegna.

L'identificazione biochimica di un nuovo "pool" genico di *Trichinella* nell'Africa meridionale (*Trichinella* 8) ha costituito il risultato di rilievo nella linea di ricerca sulla trichinellosi. Sono state, inoltre, evidenziate differenze biologiche tra gli 8 "pool" genici identificati fino ad oggi. Nei sieri di pazienti affetti da trichinellosi è stata rivelata la presenza di una frazione antigenica specie-specifica in grado di provocare shock anafilattico solo in topi infetti con un ceppo omologo.

Per quanto riguarda l'echinococcosi/iatidiosi la ricerca è proseguita secondo le due linee indicate in precedenza: a) purificazione e caratterizzazione immunochimica di antigeni di *Echinococcus granulosus*; b) diagnosi immunologica della iatidiosi umana.

a) Sono stati ottenuti diversi anticorpi monoclonali specifici per differenti subunità dell'antigene 5 di *E. granulosus*. Tali anticorpi sono stati utilizzati per ottenere l'antigene 5 puro mediante cromatografia per affinità. b) Sono stati analizzati 166 sieri di pazienti affetti da iatidiosi mediante tre diverse tecniche (IEP, DD5, IB) che rivelano gli anticorpi diretti verso l'antigene 5, l'antigene B e la loro subunità antigenica maggiormente reattiva e specifica.

Nella linea di ricerca sui nuovi metodi di controllo dei vettori, alle usuali tecniche utilizzate in malariologia sono state affiancate tecniche di indagine che utilizzano microquantità di campioni biologici: è stata avviata la preparazione di una specifica sonda a DNA per la messa a punto di un metodo di diagnosi molecolare della malaria da *Plasmodium falciparum* che prevede l'amplificazione di una sequenza del gene per la proteina circumsporozoitica; è stata inoltre introdotta in laboratorio una tecnica ELISA che permette la determinazione dei livelli di anticorpi antisporozoitici in campioni di sangue (spots) su carta da filtro. Attraverso queste tecniche è stato possibile determinare i livelli di endemicità della malaria in diverse regioni del Madagascar, Comore e Burkina Faso, nelle quali sono operativi programmi di controllo finanziati dal Dipartimento per la Cooperazione allo Sviluppo del Ministero degli Affari Esteri e dall'OMS.

Gli studi sull'interazione vettore/agente patogeno sono proseguiti con la raccolta di vettori provati di leishmaniosi viscerale e cutanea in 5 località dell'Italia centrale, che sono stati analizzati per il loro contenuto di carboidrati usando l'HPLC. Sono stati identificati diversi zuccheri ivi compreso il melizitosio, costituente principale della "melata" degli afidi. Non è stata osservata nessuna differenza significativa nei due vettori studiati. I risultati indicano che gli zuccheri assunti in natura non possono spiegare le differenze cliniche causate dal parassita trasmesso dalle due diverse specie di flebotomi nelle differenti località. Una indagine entomologica condotta nella città di Roma ha messo in evidenza la presenza di ben 5 specie di flebotomi. In esperimenti di campo condotti in Burkina Faso si è potuto dimostrare che l'uso di tende impregnate con permetrina alle porte e finestre delle abitazioni riduce quasi del 100% la presenza di flebotomi endofili vettori di leishmaniosi.

Sottoprogetto 5. - Opportunismo microbico

I dati più significativi ottenuti possono essere così sintetizzati per oggetto di studio.

a) *Candida albicans*. Attraverso l'uso di un monoclonale antiparete (mAb AFI) sono state individuate e definite le variazioni antigeniche di superficie che fanno sì che *Candida albicans* possa evadere l'opsonizzazione anticorpale attraverso lo sviluppo della fase miceliale. L'antigene mannoproteico principale della parete cellulare è stato usato per scoprire analogie e differenze rispetto alla interleukina-2 nella capacità di attivare risposte citotossiche non MHC-ristrette; un suo componente è stato purificato per cromatografia a scambio ionico e sembra il responsabile dell'attività di stimolazione antigenica dell'intero complesso.

b) *Candida parapsilosis*. E' stata data una dimostrazione del potenziale vaginopatico di *C. parapsilosis*. Essa è stata basata sia su basi cliniche sia su basi sperimentali. In particolare, il fungo ha dato una vaginite nella rattina ovariectomizzata in pseudoestro del tutto simile a quella data da ceppi vaginopatici "classici" di *C. albicans*.

c) *Streptococchi*. Sono continuati gli studi sul ruolo dell'acido lipoteicoico (LTA) nell'aderenza sia a cellule umane sia a materiali inerti (plastica), anche in confronto ad analoghe strutture di stafilococchi. In tutti gli organismi che lo possiedono, l'LTA appare di fatto essere un importante fattore di virulenza. Appare infine di notevole rilievo la messa a punto di un modello d'infezione cronica da GBS (tipo IV) con sequele di poliartrite settica.

d) *Micobatteri*. La ricerca ha soprattutto portato all'isolamento ed alla caratterizzazione di mutanti di *Mycobacterium fortuitum* iperproduttori di beta-lattamasi. Sia questo enzima, sia le proteine della membrana batterica che legano gli antibiotici beta-lattamici, hanno avuto una preliminare caratterizzazione.

Sottoprogetto 6. - Patogenesi delle infezioni batteriche e virali

Nell'ambito degli studi sull'internalizzazione cellulare di tossine proteiche, la subunità attiva della tossina colerica è stata frammentata mediante incubazione con CNBr. Tra i vari frammenti prodotti è stato purificato quello più piccolo, contenente la subunità che unisce la subunità attiva alla subunità di legame.

Nel campo delle infezioni virali persistenti è stata completata la sequenza del segmento S del genoma del virus Toscana, la cui analisi ha mostrato la presenza di due "reading frames". Una, codificante per la proteina N, il cui RNA messaggero ha polarità opposta al genoma virale, l'altra, il cui RNA messaggero ha la stessa polarità del genoma virale, codifica per una proteina di peso molecolare circa 37.000, corrispondente ad una proteina non strutturale trovata nelle cellule infette.

Per quanto riguarda lo studio del ruolo del macrofago e di linfomonochine interferon-simili nella resistenza alle infezioni virali ed alla crescita tumorale, le ricerche svolte si sono concentrate su 3 punti fondamentali: a) Studio dei meccanismi di inibizione interferon-dipendenti della replicazione del Virus della Stomatite Vescicolare (VSV) in macrofagi murini. E' stato dimostrato che lo stato antivirale del macrofago nei confronti del VSV è dipendente dalla molteplicità di infezione ed è associato alla presenza di elevati livelli endocellulari dell'enzima 2-5oligoA-

sintetasi, in assenza di rilevabili livelli di "67 kD chinasi". b) Studi dei livelli di trascrizione di mRNA per l'interferon (IFN) beta in macrofagi peritoneali non stimolati o dopo trattamento con diversi "Biological Response Modifiers" (BRM). E' stato dimostrato che bassi livelli di mRNA per l'IFN beta sono espressi costitutivamente in macrofagi murini; tali livelli sono drasticamente aumentati dopo trattamento con LPS, IFN gamma o altri BRM. c) Analisi del ruolo di IFN endogeni nel controllo della crescita di tumori murini allogeneici. E' stato dimostrato che IFN endogeno svolge un ruolo determinante nella restrizione della crescita di cellule leucemiche di Friend nel fegato di topi allogeneici.

Nell'ambito delle ricerche sulle popolazioni linfocitarie e/o macrofagiche responsabili della sorveglianza immune nei confronti della leucemia di Friend, nel presente studio è stato esaminato l'effetto dell'IFN alfa/beta o del trattamento con IFN di tre differenti linee cellulari di leucemia murina. A questo scopo cellule FLC-745, FLC-3C18 originate da DBA/2 e di leucemia EL-4 originate da C57B1/6 trattate con IFN sono state saggiate per la loro suscettibilità alla naturale resistenza misurata *in vivo* come eliminazione rapida quattro ore dopo iniezioni i.v. in topi sinergici.

Sono inoltre proseguite le ricerche sulla biologia dell'Human Immunodeficiency Virus (HIV): da cellule Hut-78 infettate con HIV isolato da un paziente con AIDS si è isolato un clone cellulare (F12) che, nonostante la presenza di un genoma non difettivo di HIV, non rilascia nel sovrantante particelle o proteine virali. Le principali alterazioni del provirus integrato nelle F12 sono riscontrabili a livello delle proteine virali. Il clone è inoltre resistente alla superinfezione con HIV. Per trasferire tale interferenza virale ad altri sistemi cellulari, si è clonato e subclonato in un vettore retrovirale l'HIV di F12. Dopo trasfezione di questo costrutto in "amphotropic packaging cells" si sono ottenute particelle retrovirali ricombinanti contenenti l'intero HIV delle F12.

Le ricerche sui meccanismi dell'azione antitumorale di interferon murino si sono concentrate su 3 punti fondamentali: a) Studi sui meccanismi d'azione antitumorale di interleuchina-2 (IL-2) in modelli di tumori murini trapiantabili. E' stato dimostrato che il trattamento peritumorale con IL-2, da solo o in associazione a cellule LAK, determina effetti antitumorali in diversi modelli di tumori murini trapiantabili, ma non è in grado di indurre effetti antimetastatici in topi inoculati con cellule della leucemia di Friend (FLC). b) Studi sui meccanismi antitumorali di interleuchina-1 (IL-1). E' stato dimostrato che il trattamento peritumorale di tumori solidi murini con IL-1 beta determina alterazioni morfologiche e metaboliche (e successiva necrosi tumorale), con modalità simili a quelle descritte per tumori trattati con TNF alfa o beta. c) Studi sul sinergismo antitumorale di trattamenti combinati con interferon, IL-2 e IL-1 beta in topi inoculati con FLC. E' stato dimostrato che i trattamenti combinati con IL-1 beta e interferon beta o IL-2 e IL-1 beta determinano potenti effetti antimetastatici in tumori FLC già sviluppati, mediante meccanismi "ospite-dipendenti" e mediati da cellule T.

Nell'ambito degli studi sul meccanismo d'azione degli IFN murini, l'attività è stata focalizzata sull'effetto dell'espressione costitutiva di un gene indotto dall'interferone, il gene della 2'-5'A

sintetasi. Questo gene è stato trasfettato in fibroblasti murini allo scopo di studiare il suo ruolo nella crescita cellulare e nell'attività antivirale esplicita dall'interferone, ma in assenza dello stimolo da interferone è quindi svincolato da possibili interferenze con altri geni indotti parallelamente. I risultati ottenuti indicano che la 2'-5'A sintetasi non ha alcun effetto sulla crescita di tali cellule mentre è chiaramente coinvolta nell'attività antivirale contro picornavirus come il virus dell'encefalomiocardite ma non contro rhabdovirus come il virus della stomatite vescicolare.

Sottoprogetto 7. - Sanità animale e zoonosi

E' stato ottenuto l'isolamento di *Borrellia burdogferi* da *Rhynchophalus sanguineus* della provincia di Bolzano. Per la stessa infezione, sono stati determinati gli anticorpi fissanti il complemento in sieri di malati e di conigli iperimmunizzati.

E' stata messa a punto la partecipazione al programma di eradicazione della rabbia sul confine nord-orientale del paese. Sono stati caratterizzati mediante anticorpi monoclonali i virus rabidi isolati in Italia. E' stata studiata la risposta cellulo-mediata in soggetti vaccinati, nonché la risposta immunitaria indotta dalla RNP del virus della rabbia in animali.

E' stata studiata la circolazione delle infezioni da *Leptospira*, comprese le forme cliniche minori, in 10 Regioni, nonché la microecologia di tale agente. Sono stati studiati i profili degli acidi grassi strutturali nonché del DNA cromosomiale di *Leptospiracee*.

E' stata determinata l'elaborazione del modello *in vitro* per la coltura di protoscolici di *Echinococcus granulosus*.

E' stata messa a punto la produzione di anticorpi monoclonali verso epitopi del complesso "A" di *Brucella* sp; ne sono state studiate alcune proprietà biologiche, le reazioni crociate con batteri Gram-negativi e le capacità antibatteriche e vaccinali.

Il programma d'azione del Centro di Collaborazione OMS per la Sanità Pubblica Veterinaria ha proseguito le sue attività nei settori della lotta contro le zoonosi ed attività connesse (sorveglianza, organizzazione dei servizi, formazione) soprattutto a favore dei paesi del Mediterraneo e africani.

Sottoprogetto 8. - Epatiti virali

La linea di ricerca sulle caratteristiche biologiche degli Hepadnavirus WHBS e DHBV.e loro impiego nello studio della patogenesi da agente delta è proseguita con successo. L'infezione sperimentale da virus delta nel modello WHBV/*Marmotta monax* ha dato luogo a valori di efficienza paragonabili a quelli riscontrati nel modello scimpanzè. In un animale è stato evidenziato un modello inusuale di infezione con presenza di HDV-RNA nel fegato ed assenza di marcatori sierici. I dati mostrano l'utilità del modello per gli studi di replicazione del virus delta e dell'azione dei farmaci antivirali specifici. Gli studi della persistenza a lungo termine dell'Hepadnavirus DHBV, nel modello *Anas domesticus*, hanno evidenziato presenza di replicazione extraepatica

nella fase iniziale dell'infezione (milza, pancreas, rene) ed una persistenza di replicazione intraepatica per un periodo superiore a 4 anni con rimarcabili fluttuazioni (durante tutto il periodo) dei livelli di DHBV-DNA sierico e delle forme molecolari presenti.

La linea di ricerca sull'epidemiologia delle epatiti virali con particolare riferimento a quella da agente delta ha fornito numerosi risultati interessanti. I valori di prevalenza di HBV-DNA e di correlazione con gli altri marcatori sierici, antigenici ed anticorpali dell'HBV, in "carriers" asintomatici di HBsAg, in Etiopia, hanno mostrato andamenti simili a quelli riscontrati nelle regioni del Sud Europa. Viene suggerita l'importanza dei tempi di persistenza dell'infettività, per il mantenimento di elevati livelli di endemia anche in situazioni di prevalente meccanismo di trasmissione orizzontale. Tale prolungata persistenza influisce significativamente nel mantenimento del livello di endemia anche nell'area di Napoli, dove il decremento negli ultimi dieci anni, in rapporto alle mutate condizioni socio-economiche, è stato notevolmente inferiore rispetto a quello riscontrato per l'epatite da HAV. Sequenze di HBV-DNA sono state messe in evidenza in linfonodi e cellule mononucleate del sangue in pazienti anti-HIV positivi e anti-HBS ed anti-HBC positivi. Si sottolinea l'importanza dell'utilizzazione di sonde molecolari per gli studi sui meccanismi di trasmissione ed epidemiologia oltre che sulla patogenesi virale.

Nell'ambito dello studio della storia naturale delle infezioni epatitiche con particolare riguardo ai fattori coinvolti nell'evoluzione dell'epatite acuta in cronica, sono proseguite le osservazioni su alcuni "markers" sierologici e biochimici quali l'HBV-DNA, gli antigeni pre-S, gli immunocomplessi HBsAg/IgM. E' stato studiato l'eventuale ruolo eziopatogenetico dell'HBV-DNA nei linfociti. E' iniziato lo studio di alcune linee cellulari di HCC, diverse per origine e grado di differenziazione allo scopo di valutare comparativamente la presenza e l'integrazione di sequenze di HBV-DNA, l'espressione dei recettori EGF (Epidermal Growth Factor) e l'effetto di EGF sulla crescita cellulare.

La linea di ricerca relativa al sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta, utilizzando i dati provenienti da 153 USL, ha fornito importanti indicazioni per l'impostazione della prevenzione delle infezioni da virus epatitici in Italia. In particolare ha fatto emergere la necessità di elaborare protocolli per la prevenzione delle epatiti B e nonA-nonB trasmesse attraverso interventi chirurgici e pratiche odontoiatriche. Inoltre è stato possibile dimensionare il ruolo che ha attualmente in Italia la trasmissione eterosessuale dell'epatite B.

Publicazioni

Sottoprogetto 1:

Benedetti, P., Zaccarelli, M., Giuliani, M., Di Fabio, M., Valdarchi, C., Pezzotti, P., Tumbarello, M., Greco, D. (1989). The Italian AIDS "hot-line"; providing information to the people. *AIDS Care*, 1(2), 145-152.

Businco, L., Bruno, G., Grandolfo, M.E., Novello, F., Fiore, L., Amato, C. (1989). Soy formula feeding and immunological response in babies of atopic families. *Lancet*, ii, 625-626.

Caselli, G., Conti, S., Farchi, G., Greco, D. (1989). Mortality from AIDS in Italy: the demographic impact of an epidemic in the 1980's. *IIASA Workshop Inf.*, 279-290.

D'Argenio, P., Esposito, D., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Chionne, P., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Fattori socio-demografici associati all'infezione da HBV nei bambini di un distretto di Napoli. *Ig. Mod.*, 91(5), 529-534.

D'Argenio, P., Esposito, D., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Soldo, L., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Decline in the exposure to hepatitis A and B infections in children in Naples, Italy. *Public Health*, 103, 385-389.

Delfini, C., Colloca, S., Taliani, G., Mazzotta, F., D'Agata, A., Buonamici, C., Stroffolini, T., Carloni, G. (1989). Clearance of hepatitis B virus DNA and pre-S surface antigens in patients with markers of acute viral replication. *J. Med. Virol.*, 28, 169-175.

Esposito, D., D'Argenio, P., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Chionne, P., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Fattori socio-demografici associati all'infezione da HAV nei bambini di un distretto di Napoli. *Ig. Mod.*, 91(5), 523-528.

La farmacia ospedaliera e il controllo delle infezioni. (1989). A cura di C. Curti, G.A. Malacrida, M.L. Moro. Editore Istituto Superiore di Sanità e Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). Milano, Tipografia Galimberti. 223 p.

Greco, D. (1989). The development of infection control in Italy. *J. Chemother.*, 1(Suppl. 1), 28-31.

Greco, D., Benedetti, P., Pezzotti, P., Tumbarello, M., Ricci, F., Vella, S., Salmaso, S. (1989). Quadri clinici di esordio in 2.911 casi adulti di AIDS in Italia. *Medicina - Riv. EMI*, 9, 209-212.

Guida per la prevenzione e il controllo delle infezioni ospedaliere. (1989). US Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control. Edizione italiana a cura di G.V. De Giacomi, M.L. Moro. Roma, Tipografia SNEA Grafica. 132 p.

Manuale operativo per la prevenzione delle infezioni ospedaliere (1989). A cura di G.V. De Giacomi, D. Greco, A.E. Tozzi. Progetto di Sperimentazione PR.IN.OS. ISS, Regione Abruzzo, Campania e Sardegna "Prevenzione infezioni ospedaliere". Roma, Tipografia SNEA Grafica. 132 p.

Mele, A., Rastelli, M.G., Gill, O.N., Di Bisceglie, D., Rosmini, F., Pardelli, G., Valtriani, C., Patriarchi, P.L. (1989). Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish, probably controlled through public health measures. *Am. J. Epidemiol.*, 130(3), 540-546.

Mele, A., Verani, P., Caprilli, F., Gentili, G., Stazi, M.A., Rezza, G., Sernicola, L., Franco, E., Prignano, G., Pasquini, P. (1989). High prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus in heterosexual persons attending a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 8, 238-241.

Polo, M., Pellegrini, A., Grandolfo, M.E., Novello, F., Santoro, R. (1989). Vaccinazione contro il morbillo in bambini con disturbi psicomotori. *Acta Paediatr. Lat.*, 42(3), 375-378.

Rezza, G., Lazzarin, A., Angarano, G., Sinicco, A., Pristerà, R., Ortona, L., Barbanera, M., Gafà, S., Tirelli, U., Salassa, B., Ricchi, F., Aiuti, F., Menniti-Ippolito, F. (1989). The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. *AIDS*, 3, 87-90.

Rezza, G., Lazzarin, A., Angarano, G., Sinicco, A., Pristerà, R., Ortona, L., Barbanera, M., Salassa, B., Tirelli, U., Aiuti, F., Costigliola, P., Gafà, S., Menniti-Ippolito, F. (1989). Risk of developing AIDS in newly seropositive intravenous drug abusers. *J. Infect. Dis.*, 159(6), 1156.

Rezza, G., Titti, F., Tempesta, E., Di Giannantonio, M., Weisert, A., Rossi, G.B., Verani, P. (1989). Needle sharing and other behaviours related to HIV spread among intravenous drug users. *AIDS*, 3, 247-248.

Sasse, H., Salmaso, S., Conti, S. and the First Drug User Multicenter Study Group. (1989). Risk behaviors for HIV-1 infection in Italian drug users: report from a multicenter study. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2, 486-496.

Stroffolini, T. (1989). Epidemiologia delle complicanze neurologiche delle vaccinazioni. *Acta Paediatr. Lat.*, 42(3), 289-293.

Stroffolini, T. (1989). Epidemiologia dell'epatite B in Italia. *Ig. Mod.*, 91(2), 148-156.

Stroffolini, T. (1989). Strategie vaccinali anti-epatite B. In: *Atti dal 33. Congresso nazionale della S.I.I.M.P.S.P.* Milano, 26-29 aprile 1988. Roma, CIC Edizioni Internazionali. pp. 227-234.

Stroffolini, T., Congiu, M.E., Occhionero, M., Mastrantonio, P. (1989). Meningococcal disease in Italy. *J. Infect.*, 19, 69-74.

Stroffolini, T., Craxì, A., Giammanco, A., De Crescenzo, L., Intonazzo, V., La Rosa, G., Cascio, A., Taormina, S., Chiarini, A., Dardanoni, L. (1989). Hepatitis B virus infection in children in Palermo, Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 21, 276-278.

Stroffolini, T., Curiand, C.M., Congiu, M.E., Occhionero, M., Mastrantonio Gianfrilli, P. (1989). Trends in meningococcal disease in Italy 1987. *Public Health*, 103, 31-34.

Stroffolini, T., Franco, E., Romano, G., Uccheddu, P., Pasquini, P., Panà, A., Maida, A., Scarpa, B. (1989). Hepatitis B virus infection in children in Sardinia, Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(2), 202-206.

Stroffolini, T., Giammanco, A., De Crescenzo, L., Lupo, F., Nicosia, V., Torres, G., Valenza, A.R., Cascio, A., Taormina, S., Nisticò, L., Chiarini, A. (1989). Prevalence of pertussis IgG antibodies in children in Palermo, Italy. *Infection*, 17(5), 280-283.

Stroffolini, T., Parlato, A. (1989). Epidemiologia della brucellosi umana in Italia. *Ig. Mod.* 92(4), 716-723.

Stroffolini, T., Pasquini, P., Mele, A. and the Collaborating Group for Vaccination against Hepatitis B in Italy. (1989). A nationwide vaccination programme in Italy against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *Vaccine*, 7, 152-154.

Tempesta, E., Di Giannantonio, M., Weisert, A., Gasalegno, P., Rezza, G. (1989). Psychologie et comportements des toxicomanes dans le contexte du SIDA en Italie. *Retrovirus. La revue du SIDA*, 3, 15-22.

Tirelli, U., Rezza, G., Giuliani, M., Caprilli, F., Gentili, G., Lazzarin, A., Saracco, A., De Mercato, R. (1989). HIV seroprevalence among 304 female prostitutes from four Italian towns. *AIDS*, 3, 547-548.

Tumbarello, M., Giuliani, M., Benedetti, P., Pezzotti, P., Valdarchi, C., Abeni, D., Di Fabio, M., Oliva, C., Ricci, F., Suligoi, B., Greco, D. (1989). A national voice for information about HIV infections: the Italian state AIDS hot-line. *Public Health*, 103, 447-454.

Vaccher, E., Tirelli, U., Lazzarin, A., Rezza, G., Malfitano, A., Raise, E., Carbone, A., Contu, L., Alessi, E., Monfardini, S. (1989). Epidemic Kaposi's sarcoma in Italy, a country with intravenous drug abusers as the major group at risk for AIDS: a report of 60 cases. *AIDS*, 3, 321.

Sottoprogetto 2:

- Baldassarri, L., Pantosti, A., Caprioli, A., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1989). Haemoagglutination and surface structures in strains of *Clostridium spiroforme*. *FEMS Microbiol. Lett.*, **60**, 1-4.
- Baldassarri, L., Pantosti, A., Caprioli, A., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1989). Ultrastructural observations on *Clostridium spiroforme*. *Microecol. Ther.*, **18**, 271-274.
- Caprioli, A., Falbo, V., Minelli, F., Famiglietti, M., Donelli, G. (1989). Production of hemolysin and Cytotoxic Necrotizing Factor by uropathogenic *Escherichia coli* belonging to different serogroups. *Microecol. Ther.*, **18**, 335-338.
- Caprioli, A., Falbo, V., Ruggeri, F.M., Minelli, F., Orskov, I., Donelli, G. (1989). Relationship between CNF production and serotype in hemolytic *Escherichia coli*. *J. Clin. Microb.*, **27**, 758-761.
- Caprioli, A., Gentile, G., Baldassarri, L., Bisicchia, R., Romoli, E., Donelli, G. (1989). Cryptosporidium as a common cause of childhood diarrhoea in Italy. *Epidemiol. Infect.*, **102**, 537-540.
- Cerqueti, M., Pantosti, A., Gentile, G., D'Ambrosio, F., Mastrantonio, P. (1989). Epidemie ospedaliere di diarrea da *Clostridium difficile*: dimostrazione di infezione crociata mediante tecniche di tipizzazione. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **25**(2), 327-332.
- Cerqueti, M., Pantosti, A., Grieco, L., Mastrantonio, P. (1989). *Clostridium difficile* in healthy adults: evaluation of carriage using an enrichment medium. *Microb. Ecol. Health Dis.*, **2**, 215-218.
- Donelli, G., Gentile, G., Caprioli, A., Baldassarri, L., Martino, P., Mandelli, F. (1989). Cryptosporidiosis in patients with haematologic malignancies in Rome: results of a two-year survey and case-report of a pulmonary infection. *Microecol. Ther.*, **18**, 57-63.
- Falbo, V., Caprioli, A., Famiglietti, M., Donelli, G. (1989). Association between the genes encoding for production of hemolysin and Cytotoxic Necrotizing Factor in *Escherichia coli*. *Microecol. Ther.*, **18**, 203-204.
- Fantasia, M. (1989). Infezioni da Salmonella e AIDS. *Microbiol. Med.*, **4**, 31-32.
- Fantasia, M. (1989). Plasmidi di resistenza agli antibiotici in ceppi di Salmonella. *Notiziario ISS*, **2**, 4.
- Fantasia, M. (1989). Le Yersiniosi. *Microbiol. Med.*, **4**(2), 45-47.
- Fantasia, M., Filetici, E. (1989). Italian experience in Salmonella spp. isolation from 1975 to 1986. *Microbiologica*, **12**, 85-89.
- Fantasia, M., Filetici, E., Luzzi, I., Martini, A., Pontello, M. (1989). Virulence-associated characteristics of Salmonella isolates from extraintestinal infections. *Microecol. Ther.*, **18**, 339-342.
- Fantasia, M., Pontello, M., Filetici, E., Aureli, P. (1989). *Salmonella mbandaka* isolated in Italy, 1979-1986. *Microbiologica*, **12**, 49-54.
- Fiorentini, C., Arancia, G., Paradisi, S., Donelli, G., Giuliano, M., Piemonte, F., Mastrantonio, P. (1989). Effects of *Clostridium difficile* toxins A and B on cytoskeleton organization in Hep-2 cells: a comparative morphological study. *Toxicon*, **27**, 1209-1218.
- Fiorentini, C., Paradisi, S., Malorni, W., Donelli, G., Piemonte, F., Giuliano, M., Mastrantonio, P. (1989). Cytoskeletal changes induced in cultured cells by toxin A from *Clostridium difficile*. *Microecol. Ther.*, **18**, 213-216.

Giuliano, M., Pantosti, A., Gentile, G., Acrese, W., Martino, P. (1989). Selective decontamination with the new fluorinated quinolones in bone marrow transplant patients: the effects on oral and intestinal microflora. *Microecol. Ther.*, 18, 69-71.

Giuliano, M., Pantosti, A., Gentile, G., Venditti, M., Acrese, W., Martino, P. (1989). Effects on oral and intestinal microfloras of norfloxacin and pefloxacin for selective decontamination in bone marrow transplant patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33(10), 1709-1713.

Luzzi, I., Gomez-Miguel, M.J., Filetici, E., Pietroiusti, A., Marcheggiano, A., Iannoni, C. (1989). *Campylobacter pylori* infection in cirrhotic patients. *Microecol. Ther.*, 18, 221-225.

Malomi, W., Fiorentini, C., Paradisi, S., Donelli, G., Piemonte, F., Giuliano, M., Mastrantonio, P. (1989). Cell surface blebbing induced by toxin B from *Clostridium difficile*: an *in vitro* study. *Microecol. Ther.*, 18, 185-188.

Martini, A., Fantasia, M., Raballo, A. (1989). *Yersinia enterocolitica* 08 "American strain" isolated in Italy. *Microbiologica*, 12, 345-347.

Mastrantonio Gianfrilli, P., Piemonte, F., Gentile, M., Giuliano, M. (1989). Toxins produced by *Clostridium difficile*: new candidates? *Microecol. Ther.*, 18, 149-156.

Mingrone, M.G., Martini, A., Fantasia, M. (1989). Isolamenti di *Yersinia* spp. da uomo e animali in Italia. *Microbiol. Med.*, 4, 48-50.

Pantosti, A., Cerquetti, M., Viti, F., Ortisi, G., Mastrantonio, P. (1989). Antibody response to *Clostridium difficile* determined by western-blot analysis. *Microecol. Ther.* 18, 303-309.

Pantosti, A., Cerquetti, M., Viti, F., Ortisi, G., Mastrantonio, P. (1989). Immunoblot analysis of serum immunoglobulin G response to surface proteins of *Clostridium difficile* in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *J. Clin. Microbiol.*, 27(11), 2594-2597.

Pantosti, A., Giuliano, M., Gentile, G., Cardines, R., Mandelli, F., Martino, P. (1989). Anaerobic bacteremia in bone marrow recipients. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 724-725.

Ruggeri, F.M., Marziano, M.L., Tinari, A., Salvatori, E., Donelli, G. (1989). Change in electrophoretic patterns of rotavirus from infant diarrhea in Rome during four years of study. *Microecol. Ther.*, 18, 347-350.

Ruggeri, F.M., Marziano, M.L., Tinari, A., Salvatori, E., Donelli, G. (1989). Four-year study of rotavirus electropherotypes from cases of infantile diarrhoea in Rome. *J. Clin. Microbiol.*, 27, 1522-1526.

Superti, F., Tinari, A., Donelli, G. (1989). A new approach for laboratory diagnosis of astrovirus infections. *Microecol. Ther.*, 18, 275-278.

Sottoprogetto 3:

Businco, L., Bruno, G., Grandolfo, M.E., Novello, F., Fiore, L., Amato, C. (1989). Soy formula feeding and immunological response in babies of atopic families. *Lancet*, ii, 625-626.

Castellani Pastoris, M., Collins, M.T., Baldassarri, L., Maggio, A. (1989). An unusual strain of *Legionella micdadei*. *J. Clin. Microbiol.*, 27, 158-161.

Castellani Pastoris, M., Passi, C., Maroli, M. (1989). Evidence of *Legionella pneumophila* in some arthropods and related natural aquatic habitats. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 62, 259-264.

Ciufolini, M.G., Maroli, M., Guandalini, E., Marchi, A., Verani, P. (1989). Experimental studies on the maintenance of Toscana and Arbia viruses (Bunyaviridae: Phlebovirus). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40(6), 669-675.

Donatelli, I., Mancini, G. (1989). Controllo dei vaccini antinfluenzali a subunità. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(2), 333-336.

Donatelli, I., Mancini, G., Castrucci, M.R., Campitelli, L., Corcoran, T., Yates, P., Oxford, J.S. (1989). Protein and nucleic acid analysis of influenza B viruses isolated in Italy in 1984. *J. Med. Virol.*, 27, 201-209.

Franzin, L., Castellani Pastoris, M., Gioannini, P., Villani, G. (1989). Endemicity of *Legionella pneumophila* serogroup 3 in a hospital water supply. *J. Hosp. Infect.*, 13, 281-288.

Mancini, G., Arangio-Ruiz, G., Bianchi, B., Diana, L., Macchia, T., Donatelli, I., Castrucci, M.R., Campitelli, L., Ruggieri, A. (1989). Influenza vaccination in elderly residents in nursing homes: immune response to trivalent and monovalent inactivated influenza virus vaccine in the season 1986-87. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(2), 214-218.

Moiraghi Ruggerini, A., Castellani Pastoris, M., Dennis, P.J., Barral, C., Sciacovelli, A., Carle, F., Bolgiani, M., Passerino, G., Mingrone, M.G., Passi, C., Lombardo, M. (1989). *Legionella pneumophila* in a hospital in Torino, Italy. A retrospective one-year study. *Epidemiol. Infect.*, 102, 21-29.

Sottoprogetto 4:

Angelici, M.C., Gramiccia, M., Gradoni, L. (1989). Study on genetic polymorphism of *Leishmania infantum* through the analysis of restriction enzyme digestion patterns of kinetoplast DNA. *Parasitology*, 99, 301-309.

Bruschi, F., Solfanelli, S., Alessandrini, P., Pozio, E., Giuntini, C. (1989). A lung perfusion study in *Trichinella spiralis* infected monkeys. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 7. International conference on Trichinellosis. Alicante (Spain), October 2-6, 1988. C.E. Tanner, et al. (Eds). Alicante, ISBN. pp. 293-298.

Castellani Pastoris, M., Passi, C., Maroli, M. (1989). Evidence of *Legionella pneumophila* in some arthropods and natural aquatic habitats. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 62, 259-264.

Ciufolini, M.G., Maroli, M., Guandalini, E., Marchi, A., Verani, P. (1989). Experimental studies on the maintenance of Toscana and Arbia viruses (Bunyaviridae: Phlebovirus). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 40(6), 669-675.

De Carneri, I., Ancelle, T., Dupouy-Camet, J., Pozio, E. (1989). Different aetiological agents cause the European outbreaks of horsemeat induced human trichinellosis. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 7. International conference on Trichinellosis. Alicante (Spain), October 2-6, 1988. C.E. Tanner, et al. (Eds). Alicante, ISBN. pp. 387-391.

Ferraccioli, G.F., Mercadanti, M., Salaffi, F., Melissari, M., Marbini, A., Pozio, E. (1989). Aspetti clinico-biologici della miosite da *Trichinella T3* con particolare riguardo ad uno studio reumatologico. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 641-648.

Gradoni, L. (1989). Epidemiologia. In: *La leishmaniosi canina*. S. Pizzirani (Ed.). (Quaderni di Veterinaria). SCIVAC. pp. 17-21.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Mancianti, F. (1989). Epidemiologia delle leishmaniosi in Italia. *Microbiol. Med.*, 4(2), 62-63.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Mancianti, F., Pieri, S. (1989). Effectiveness of control measures against canine leishmaniasis in the Isle of Elba, Italy. In: *Leishmaniasis*. D.J. Hart (Ed.). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series, A). Vol. 163, pp. 71-76.

Gradoni, L., Iorio, M.A., Gramiccia, M., Orsini, S. (1989). *In vivo* effect of eflornithine (DFMO) and some related compounds on *Leishmania infantum*. Preliminary communication. *Il Farmaco*, 44(12), 1157-1166.

Gramiccia, M. (1989). Etiologia e ciclo biologico. In: *La leishmaniosi canina*. S. Pizzirani (Ed.). (Quaderni di Veterinaria). SCIVAC. pp. 1-9.

Gramiccia, M., Gradoni, L. (1989). Successful *in vitro* isolation and cultivation of Italian dermatropic strains of *Leishmania infantum sensu lato*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 83, 76.

Gramiccia, M., Gradoni, L., Angelici, M.C. (1989). Epidemiology of Mediterranean leishmaniasis by *Leishmania infantum*: isoenzyme and kDNA analysis for the identification of parasites from man, vectors and reservoirs. In: *Leishmaniasis*. D.J. Hart (Ed.). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series, A). Vol. 163, pp. 21-37.

La Rosa, G., Pozio, E., Rossi, P. (1989). New taxonomic contribution to genus *Trichinella* Railliet, 1895. II. Multivariate analysis on genetic and biological data. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 7. International conference on Trichinellosis. Alicante (Spain), October 2-6, 1988. C.E. Tanner, *et al.* (Eds). Alicante, ISBN. pp. 83-88.

Majori, G., Maroli, M., Sabatinelli, G., Fausto, A.M. (1989). Efficacy of permethrin-impregnated curtains against endophilic phlebotomine sandflies in Burkina Faso. *Med. Vet. Entomol.*, 3, 441-444.

Majori, G., Sabatinelli, G., Casaglia, O., Cavallini, C., Monzali, C. (1989). Malaria d'importazione in Italia: analisi retrospettiva dal 1960 e aggiornamento 1986-1988. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 675-680.

Maroli, M. (1989). Il vettore. In: *La leishmaniosi canina*. (Quaderni di Veterinaria). SCIVAC. pp. 11-16.

Maroli, M., Pampiglione, S., Tosti, A. (1989). Cutaneous leishmaniasis in Western Sicily (Italy) and preliminary survey of phlebotomine sandflies. *Parassitologia*, 30, 211-217.

Onori, E., Majori, G. (1989). Recent acquisitions on chemotherapy and chemoprophylaxis of malaria. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 659-674.

Pace, T., Ponzi, M., Dore, E., Scotti, R., Mons, B. (1989). Presence of contaminating mitochondrial DNA from host reticulocytes in experimental infections of *Plasmodium berghei*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 37, 109-114.

Pozio, E. (1989). Attuali conoscenze sulla tassonomia, distribuzione e biologia del genere *Trichinella* (Nematoda, Trichinellidae). *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 615-624.

Pozio, E., Doby, J.M., La Rosa, G., Rossi, P., Bruschi, F. (1989). Identification biochimique de l'agent etiologique d'une trichinellose asymptomatique observee chez un sujet immunodeprime en France. *Bull. Soc. Fr. Parasitol.*, 7(2), 201-208.

Pozio, E., Khamboonruang, C. (1989). Trichinellosis in Thailand: epidemiology and biochemical identification of the aetiological agent. *Trop. Med. Parasitol.*, 40, 73-74.

Pozio, E., La Rosa, G., Rossi, P. (1989). Present status of the taxonomy of the *Trichinella* genus. *Wiadomosci Parazytologiczne*, 34(5), 483-484.

- Pozio, E., La Rosa, G., Rossi, P. (1989). Trichinella Reference Centre. *Parasitol. Today*, 5(6), 169-170.
- Pozio, E., La Rosa, G., Rossi, P., Fico, R. (1989). Survival of Trichinella muscle larvae in frozen wolf tissue in Italy. *J. Parasitol.*, 75(3), 472-473.
- Pozio, E., La Rosa, G., Rossi, P., Murrell, K.D. (1989). New taxonomic contribution to genus Trichinella (Owen, 1835). I. Biochemical identification of seven clusters by gene-enzyme systems. In: *Trichinellosis. Proceedings of the 7. International conference on Trichinellosis*. Alicante (Spain), October 2-6, 1988. C.E. Tanner, et al. (Eds). Alicante, ISBN. pp. 76-82.
- Rossi, P., La Rosa, G., Pozio, E. (1989). Prima segnalazione di Trichinella nel cinghiale (*Sus scrofa*) in Emilia Romagna. *Obiettivi Doc. Vet.*, 5, 91-92.
- Rossi, P., Pozio, E., La Rosa, G., Bruschi, F. (1989). Cryopreservation of Trichinella newborn stage larvae: technical and biological aspects. In: *Trichinellosis. Proceedings of the 7. International conference on Trichinellosis*. Alicante (Spain), October 2-6, 1988. C.E. Tanner, et al. (Eds). Alicante, ISBN. pp. 18-23.
- Sabatini, A., Coluzzi, M., Boccolini, D. (1989). Field studies on inversion polymorphism in *Anopheles superpictus* from Southern Italy. *Parassitologia*, 31, 71-84.
- Sabatinelli, G., Lamizana, L. (1989). Le paludisme dans la ville de Ouagadougou (Burkina Faso). In: *Urbanisation et santé dans le tiers monde*. Bondy (France), ORSTOM. pp. 187-193.
- Siracusano, A., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Quintieri, F., Rigand, R., Teggi, A., De Rosa, F., Vicari, G. (1989). Cellular immune responses of patients to *Echinococcus granulosus* antigens. *Med. Chir. Dig.*, 18, 19.
- Smith, D.F., Searle, S., Ready, D., Gramiccia, M., Ben-Ismaïl, R. (1989). A kinetoplast DNA probe diagnostic for *Leishmania major*: sequence homologies between regions of *Leishmania* minicircles. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 37, 213-224.
- Stella, E. (1989). I ditteri dell'ambiente urbano ed il loro controllo. In: *Entomologia urbana e sanità ambientale*. G. Domenichini, A. Crovetto (Eds). Torino, UTET. pp. 36-56.
- Stella, E. (1989). I feromoni degli insetti e il loro impiego in agricoltura. In: *Enciclopedia Curcio di scienza e tecnica*. Annuario 1989. Roma, A. Curcio Editore. pp. 55-64.

Sottoprogetto 5:

- Angiolella, L., De Bernardis, F., Bromuro, C., Mondello, F., Ceddia, T., Cassone, A. (1989). The effect of antimycotics on secretory acid proteinase of *Candida albicans*. *J. Chemother.*, 5, 1-7.
- Angiolella, L., Torosantucci, A., Taraborelli, T., Bromuro, C., Carruba, G. (1989). Analysis of cell wall proteins of *Candida albicans*. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 403-406.
- Ausiello, C.M., Palma, C., Spagnoli, G.C., Piazza, A., Casciani, C.U., Cassone, A. (1989). Cytotoxic effectors in human peripheral blood mononuclear cells induced by a mannoprotein complex of *Candida albicans*: a comparison with interleukin-2 activated killer cells. *Cell. Immunol.*, 121, 349-356.
- Cassone, A., Bistoni, F., Marconi, P., Ausiello, C.M., Torosantucci, A. (1989). Cell wall constituents of *Candida albicans* as immunomodulators. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.*, 18(1), 73-85.

Cuff, C.F., Packer, B., Rivas, V., Rogers, C.M., Cassone, A., Donnelly, R., Rogers, T.J. (1989). Induction of immunosuppressive B-lymphocytes with components of *Candida albicans*. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 239, 367-378.

De Bernardis, F., Lorenzini, R., Morelli, L., Cassone, A. (1989). Experimental rat vaginal infection with *Candida parapsilosis*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 65, 137-142.

De Bernardis, F., Lorenzini, R., Verticchio, R., Agatensi, L., Cassone, A. (1989). Isolation, acid proteinase secretion and experimental pathogenicity of *Candida parapsilosis* from patients with vaginitis. *J. Clin. Microbiol.*, 27(11), 2598-2603.

Fattorini, L., Amicosante, G., Fiorentino, D., Franceschini, N., Di Marzio, L., Oratore, A., Orefici, G. (1989). Inhibitors and inactivators of beta-lactamase from *Mycobacterium fortuitum*. *J. Chemother.*, 5, 293-297.

Fattorini, L., Amicosante, G., Fiorentino, D., Franceschini, N., Oratore, A., Orefici, G. (1989). *In vitro* activity of some beta-lactams in combination with dicloxacillin against *Mycobacterium fortuitum*. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 339-341.

Fattorini, L., Fiorentino, D., Amicosante, G., Franceschini, N., Oratore, A., Orefici, G. (1989). Beta-lactamase production and biological characteristics in nitrosoguanidine induced *Mycobacterium fortuitum* mutants. *Acta Leprol.*, 7(Suppl. 1), 44-47.

Mariani, M., Cianfriglia, M., Cassone, A. (1989). Is mouse IgM purification on protein A possible? *Immunol. Today*, 10(4), 115-116.

Palma, C., Ausiello, C., Spagnoli, G.C., Casalnuovo, I., Cassone, A., Casciani, C.U. (1989). A comparison between interleukin-2 and mannoprotein activated MHC-unrestricted killer cells in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 449-451.

Quinti, I., Von Hunolstein, C., Guerra, E., Orefici, G., Aiuti, F. (1989). Immunological evaluation in patients with respiratory infections. In: *Pathogenesis and control of viral infections*. F. Aiuti (Ed.). New York, Raven Press. pp. 235-245.

Quinti, I., Von Hunolstein, C., Recchia, S., Guerra, E., Aiuti, F., Orefici, G. (1989). Humoral response to polysaccharide antigens in patients with recurrent bacterial infections. In: *Biomedical and biotechnological advances on industrial polysaccharides*. V. Crescenzi, C.M. Dea, S. Paoletti, S.S. Stivala, I.W. Sutherland (Eds). New York, Gordon and Breach Science Publishers. pp. 283-291.

Scaringi, L., Rosati, M., Bistoni, F., Cassone, A., Marconi, P. (1989). Lymphokine-activated killer (LAK)-like cells induced in mice after repeated intraperitoneal injections of inactivated *Candida albicans*. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 446-448.

Scopetti, F., Scenati, R., Orefici, G. (1989). Characteristics of coagulase-negative staphylococci isolated from septic leukemic patients. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 1299-1301.

Tissi, L., Mosci, P., Cornacchione, P., Von Hunolstein, C., Recchia, S., Orefici, G. (1989). A murine model of systemic infection with serotype IV group B streptococcus. *J. Chemother.*, 4(Suppl.), 21-23.

Torosantucci, A., Pellegrini, G., Boccanera, M., Casalnuovo, I., Cassone, A. (1989). Un anticorpo monoclonale nella diagnostica rapida di specie patogene del genere *Candida*. *Min. Biotech.*, 1(2/3), 68-72.

Vecchiarelli, A., Cenci, E., Puliti, M., Puccetti, P., Cassone, A., Bistoni, F. (1989). Protective immunity induced by a low virulence *Candida albicans*: cytokine production in the development of anti-infectious state. *Cell. Immunol.*, 124, 334-344.

Sottoprogetto 6:

Albertini, R., Battistini, A., Habetswallner, D., Bulgarini, D., Coccia, E.M., Romeo, G., Affabris, E., Testa, U., Peschlé, C., Rossi, G.B. (1989). Mu IFN- α_1 (but not beta) inhibits DMSO-induced erythroid differentiation and expression of transferrin receptors of Friend erythroleukemia cells. In: *The biology of the interferon system 1988*. Y. Kawade, S. Kobayashi (Eds). Local Organizing Committee of the 5. Annual Meeting of the Interferon Research. pp. 447-455.

Belardelli, F., Ciolli, V., Testa, U., Montesoro, E., Bulgarini, D., Proietti, E., Borghi, P., Sestili, P., Varano, F., Peschle, C., Gresser, I. (1989). Antitumor effects of interleukin-2 and interleukin-1 in mice transplanted with different syngeneic tumors. *Int. J. Cancer*, 44, 1108-1116.

Belardelli, F., Proietti, E., Ciolli, V., Sestili, P., Carpinelli, G., Di Vito, M., Ferretti, A., Woodrow, D., Boraschi, D., Podo, F. (1989). Interleukin- β induces tumor necrosis and early morphologic and metabolic changes in transplantable mouse tumors. Similarities with the anti-tumor effects of tumor necrosis factor α or β . *Int. J. Cancer*, 44, 116-123.

Buttò, S., Titti, F., Rezza, G., Carboni, M., Verani, P., Rossi, G.B. (1989). Sieropositività simultanea per HIV-1 e HIV-2: doppia infezione o cross-reattività?. In: *AIDS e sindromi correlate*. A cura di M. Moroni, F. Aiuti, R. Esposito, A. Lazzarin. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 267-271.

Crocchiolo, P., Pristera, R., Lazzarin, A., Chemotti, M., Frolidi, M., Palazzini, E., Verani, P., Orecchia, A., Moroni, M. (1989). A trial with ribavirin in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 68(2), 185-190.

Di Francesco, P., Coccia, E.M., Gessani, S., Romeo, G., Borghi, P., Locardi, C., Belardelli, F. (1989). Studies on the mechanism of the interferon-mediated antiviral state to vesicular stomatitis virus in resting mouse peritoneal macrophages. *J. Gen. Virol.*, 70, 1899-1905.

Federico, M., Orecchia, A., Carlini, F., Taddeo, B., Titti, F., Verani, P., Rossi, G.B. (1989). Caratterizzazione di variante HIV non produttrice: interferenza virale e clonaggio molecolare. In: *AIDS e sindromi correlate*. A cura di M. Moroni, F. Aiuti, E. Esposito, A. Lazzarin. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 231-235.

Federico, M., Titti, F., Buttò, S., Orecchia, A., Carlini, F., Taddeo, B., Macchi, B., Maggiano, N., Verani, P., Rossi, G.B. (1989). Biologic and molecular characterization of producer and non-producer clones from Hut-78 cells infected with a patient HIV isolate. *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 5(4), 385-396.

Gessani, S., Belardelli, F., Pecorelli, A., Puddu, P., Baglioni, C. (1989). Bacterial lipopolysaccharide and gamma interferon induce transcription of beta interferon mRNA and interferon secretion in murine macrophages. *J. Virol.*, 63(6), 2785-2789.

Hailù, K., Buttò, S., Bekura, D., Verani, P., Titti, F., Sernicola, L., Rapicetta, M., Pasquini, P., Rossi, G.B. (1989). Serological survey of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Ethiopia. *J. Med. Virol.*, 28, 21-24.

Iorio, A.M., Neri, M., Zei, T., Romeo, G., Rossi, G.B., Bonmassar, E. (1989). Natural resistance in mice against Friend Leukemia Cells. II. Studies with *in vivo* passaged interferon-sensitive and interferon-resistant cell clones. *Cell. Immunol.*, 118, 425-434.

Mele, A., Verani, P., Caprilli, F., Gentili, G., Stazi, M.A., Rezza, G., Sernicola, L., Franco, E., Prignano, G., Pasquini, P. (1989). High prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus in heterosexual persons attending a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 8, 238-241.

Nicoletti, L., Marchi, A., Bellisario, L., Verani, P. (1989). Toscana virus (Phlebovirus) replication in cultured arthropod cells: establishment of persistent infections. In: *Invertebrate cell systems in application*. J.

- Mitsuhashi (Ed.). Boca Raton, FL (USA), CRC Press. Vol. 2, pp. 169-176.
- Rezza, G., Titti, F., Tempesta, E., Di Giannantonio, M., Weisert, A., Rossi, G.B., Verani, P. (1989). Needle sharing and other behaviours related to HIV spread among intravenous drug users. *AIDS*, 3, 247-248.
- Romeo, G., Fiorucci, G., Rossi, G.B. (1989). Interferons in cell growth and development. *Trends Genet.*, 5(1), 19-24.
- Rossi, G.B., Albertini, R., Battistini, A., Coccia, E.M., Romeo, G., Fiorucci, G., Marziali, G., Testa, U., Affabris, E. (1989). Interferons and differentiation of Friend cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 567, 253-258.
- Titti, F., Rezza, G., Verani, P., Buttò, S., Oliva, C., Rapicetta, M., Rossi, G.B. (1989). HIV, HTLV-1 e HBV in tossicodipendenti: follow-up, possibile correlazione tra le varie infezioni e analisi dei fattori di rischio. In: *AIDS e sindromi correlate*. A cura di M. Moroni, F. Aiuti, R. Esposito, A. Lazzarin. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 195-199.
- Tornese Buonamassa, D., Malanga, M., Coccia, E.M., Romeo, G., Affabris, E., Farina, B., Suzuki, H. (1989). Poly(ADP-ribose) polymerase activity is inhibited by 2'-5'-oligoadenylates in mouse L-cells. *FEBS Lett.*, 258 (1), 163-165.

Sottoprogetto 7:

- Bozzano, A., Toti, L. (1989). Toledo: Seminario internazionale sulla salmonellosi. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(9), 302-305.
- Cacciapuoti, B. (1989). Dinamica della epidemiologia delle leptospirosi umane in Italia. *Microbiol. Med.*, 4(2), 64-69.
- Comini, A., Gasbarra, S. (1989). Seminario di aggiornamento su "Miasi americana da *Cochliomyia hominivorax*". *Nuovo Prog. Vet.*, 44(15/16), 516-518.
- De Meneghi, D. (1989). La sanità animale nel mondo: principali cambiamenti della situazione epidemiologica. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(18), 591-592.
- De Meneghi, D., Lucchetti, V., Mungaba, F.N. (1989). Assistenza sanitaria per gli allevamenti in Zambia. *Cooperazione*, 14(82), 63-65.
- Fico, R. (1989). Incontro sul controllo delle popolazioni canine. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(10), 335-336.
- Gasbarra, S. (1989). Corso di formazione sui metodi di sorveglianza veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(22), 750-753.
- Gasbarra, S. (1989). Corso sulla collaborazione medico veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(21), 711-712.
- Gasbarra, S. (1989). Il Corso di introduzione all'epidemiologia veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(15/16), 519-520.
- Gasbarra, S., Palombino, F., Sarnelli, P. (1989). Corso su "La collaborazione medico-veterinaria nella sorveglianza epidemiologica e nel controllo della brucellosi nella provincia di Caserta". *Nuovo Prog. Vet.*, 44(17), 549-551.
- Ghirotti, M. (1989). Una nuova parassitosi nel Mediterraneo: la miasi da *Cochliomyia hominivorax*. *Obiettivi Doc. Vet.* 10(12), 9-12.

Ghirotti, M. (1989). Seminario internazionale su "Ispezione delle carni, igiene della macellazione e raccolta dei dati e Corso nazionale sul controllo dell'echinococcosi/idadidosi". *Nuovo Prog. Vet.*, 44(17), 551-555.

Ghirotti, M. (1989). Non solo ai tropici. *Sci. Vet. Biol. Anim.*, 6, 7-12.

Ghirotti, M., Morin, F. (1989). Seminario sulle prospettive d'impiego delle biotecnologie nella zootecnia dei Paesi in via di sviluppo e sugli aspetti attuali delle malattie trasmesse attraverso prodotti di origine animale. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(11), 381-383.

Ghirotti, M., Mwanaumo, B. (1989). *Amblyomma marmoreum* on tortoises of Southern Province, Zambia. *J. Wildl. Dis.*, 25(4): 634-635.

Macri, A. (1989). Residui di farmaci negli alimenti di origine animale: attività del *Codex Alimentarius*. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(24), 819-821.

Mantovani, A. (1989). Riunione dell'OMS sul controllo dell'echinococcosi/idadidosi. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(10), 336.

Mantovani, A., Morin, F., Tedesco, M.C. (1989). La politica dell'OMS in tema di zoonosi. *Microbiol. Med.*, 4(2), 79-81.

Melino, G., Concato, C., Menichella, D., Vescia, N., Mastroeni, I., Pestalozza, S., Buonavoglia, C., Calò, R. (1989). Lymphocyte proliferative response to rabies virus antigen. *Microbiologica*, 12, 215-223.

Morin, F., Scaramozzino, P. (1989). Corso sui piani di lotta contro l'echinococcosi/idadidosi. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(3), 86-88.

Romagnoli, P., Fantini, C. (1989). Recenti acquisizioni sul controllo delle popolazioni canine. *Boll. AIVPA*, 28(1), 24-25.

Schenone, H. (1989). Conferenza mediterranea sulla salute dei turisti. *Nuovo Prog. Vet.*, 44(11), 381.

Tollis, M. (1989). Protective measures against rabies by vaccination of domestic animals. In: *OMS-OIE seconde réunion de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe*. Annecy (France), June 8-10, 1988. Paris, Marcel Merieux. pp. 289-320.

Tollis, M. (1989). Rabies in Italy. In: *OMS-OIE seconde réunion de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe*. Annecy (France), June 8-10, 1988. Paris, Marcel Merieux. pp. 157-163.

Sottoprogetto 8:

Albertoni, F., Di Nardo, V., Marinucci, G., Petrosillo, N., Rapicetta, M., Ricci, C., Rozzera, C., Sarrecchia, B., Sommella, L., Zullo, G. (1989). Delta infection in HBsAg chronic carriers from central Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 21, 28.

D'Argenio, P., Esposito, D., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Chionne, P., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Fattori socio-demografici associati all'infezione da HBV nei bambini di un distretto di Napoli. *Ig. Mod.*, 91(5), 529-534.

D'Argenio, P., Esposito, D., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Soldo, L., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Decline in the exposure to hepatitis A and B infections in children in Naples, Italy. *Public Health*, 103, 385-389.

Delfini, C., Colloca, S., Taliani, G., Mazzotta, F., D'Agata, A., Buonamici, C., Stroffolini, T., Carloni, G.

(1989). Clearance of hepatitis B virus DNA and pre-S surface antigens in patients with markers of acute viral replication. *J. Med. Virol.*, 28, 169-175.

Esposito, D., D'Argenio, D., Mele, A., Ortolani, G., Adamo, B., Rapicetta, M., Forte, P., Pisani, A., Chionne, P., Sarrecchia, B., Stroffolini, T., Pasquini, P. (1989). Fattori socio-demografici associati all'infezione da HAV nei bambini di un distretto di Napoli. *Ig. Mod.*, 91(5), 523-528.

Hailù, K., Buttò, S., Bekura, D., Verani, P., Titti, F., Sernicola, L., Rapicetta, M., Rossi, G.B. (1989). Serological survey of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Ethiopia. *J. Med. Virol.*, 28, 21-24.

Mele, A., Rastelli, M.G., Gill, O.N., Di Bisceglie, D., Rosmini, F., Pardelli, G., Valtriani, C., Patriarchi, P.L. (1989). Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish, probably controlled through public health measures. *Am. J. Epidemiol.*, 130, 540-546.

Pezzella, M., Mannella, E., Mirolo, M., Vonesch, N., Macchi, B., Rosci, M.A., Miceli, M., Morace, G., Rapicetta, M., Angeloni, P., Sorice, F. (1989). HIV genome in peripheral blood mononuclear cells of seronegative regular sexual partners of HIV-infected subjects. *J. Med. Virol.*, 28, 209-214.

Pezzella, M., Mirolo, M., Vonesch, V., Macchi, B., Rapicetta, M., Miceli, M., Granati, L., Mannella, E. (1989). Detection of HIV genome in infected cells by *in situ* hybridization using nonradioactive probes. *Arch. AIDS Res.*, 3, 53-66.

Pezzella, M., Pezzella, F., Rapicetta, M., Morace, G., Macchi, B., Baroni, C.D., Sorice, F. (1989). Correlation between HBV and HIV by *in situ* hybridization. *Mol. Cell. Probes*, 3, 125-132.

Rapicetta, M., Ciccaglione, A.R., Forzani, B., Wen Xiang, J., De Nardo, P., Varano, F., Rizzetto, M., Ponzetto, A. (1989). Hepatitis delta virus experimental infection in chronic WHV carrier woodchucks. *Italian J. Gastroenterol.*, 21, 129.

Rapicetta, M., Di Nardo, V., Natalini Raponi, G.P. (1989). Diffusione dell'infezione da virus dell'epatite B nell'ambito familiare in provincia di Rieti. *De Re Medica*, 1, 25-29.

Rapicetta, M., Hailù, K., Morace, G., Bisanti, L., Di Rienzo, A.M., Ciccaglione, A.R., Bekura, D., Pasquini, P., Rossi, G.B. (1989). Prevalence of HBeAG antiHBe serological markers and HBV-DNA in asymptomatic carriers in Ethiopia. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(4), 481-485.

Rapicetta, M., Morace, G., Rozera, C., Soldo, L., Varano, F., Bonavoglia, C. (1989). DHBV persistent infection in duck model. *Ital. J. Gastroenterol.*, 21, 127.

Sagnelli, E., Felaco, F.M., Rapicetta, M., Stroffolini, T., Annella, T., Petruzzello, A., Chionne, P., Pasquale, G., Filippini, P., Peinetti, P., Sarrecchia, B., Piccinino, F., Giusti, G. (1989). Influence of present and past HDV infection on HBV replication and liver histology. *Ital. J. Gastroenterol.*, 21, 97.

Simonetti, R.G., Cortone, M., Craxì, A., Pagliaro, P., Rapicetta, M., Chionne, P., Costantino, A. (1989). Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. *Lancet*, ii, 1338.

Stroffolini, T., Franco, E., Romano, G., Uccheddu, P., Zaratti, L., Pasquini, P., Panà, A., Maida, A., Scarpa, B. (1989). Hepatitis A virus infection in children in Sardinia, Italy. *Commun. Med.*, 4, 336-341.

Stroffolini, T., Franco, E., Romano, G., Uccheddu, P., Pasquini, P., Panà, A., Maida, A., Scarpa, B. (1989). Hepatitis B virus infection in children in Sardinia, Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 5, 202-206.

Stroffolini, T., Pasquini, P., Mele, A. and the Collaborating Group for Vaccination against Hepatitis B in Italy. (1989). A nationwide vaccination program in Italy against hepatitis B virus in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *Vaccine*, 7, 152-154.

Progetto PATOLOGIA NON INFETTIVA

Sottoprogetto 1. - *Fisiopatologia cellulare*

Le trasformazioni che l'organizzazione topografica della membrana dell'eritrocita umano subisce durante l'invecchiamento sono state studiate con tecniche di risonanza paramagnetica (EPR) unite a tecniche biochimiche in presenza di agenti quali il 2.5 Esandione che accelerano il processo di invecchiamento. Studi mediante EPR a rilassamento dielettrico hanno consentito di caratterizzare la sensibilità al cesio del processo di fusione e differenziamento dei mioblasti 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. Tali complessi inibiscono la proliferazione di linfociti stimolati con varie metodiche. Analisi strutturali hanno consentito di evidenziare gli effetti dell'ipertermia sulla membrana cellulare in associazione con le radiazioni ionizzanti.

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. Gli antigeni HLA di classe I e II, dapprima non espressi sui progenitori e precursori eritroidi durante le fasi precoci dell'embriogenesi (4-5 settimane), vengono poi progressivamente indotti.

L'espressione degli antigeni di classe I nelle cellule eritroidi fetali è fortemente stimolata dagli interferon alfa, beta e gamma. Questi risultati suggeriscono che i geni HLA siano inizialmente inattivi (4-5 settimane), poi vengono attivati (6-7 settimane) e la loro espressione viene quindi modulata positivamente da citochine rilasciate nel fegato fetale. Questo modello è in accordo con l'osservazione secondo la quale alcune citochine (TNF- α , IL-1), misurate con metodi RIA, sono assenti nelle cellule di 6 settimane di vita, mentre la loro concentrazione aumenta fortemente nell'ottava settimana di vita.

Per lo sviluppo di veicoli specifici capaci di introdurre macromolecole biologiche nelle cellule è stato realizzato un coniugato tra tossina colerica e liposomi unilamellari 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. E' stata dimostrata una significativa correlazione tra degradazione di fosfolipidi e alterazioni morfologiche precoci indotte

dalle citochine sui tessuti tumorali. E' proseguita l'attività di standardizzazione di apparati di spettroscopia NMR ad uso clinico (Progetto di ricerca concertata CEE COMAC/BME II 1.39 "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 correlazione tra: a) la sializzazione di una glicoproteina di peso molecolare di 150.000 e il potere metastatizzante delle cellule; b) la sensibilità all'azione citotossica della WGA e il potere metastatizzante delle FLC. La capacità metastatizzante è inoltre accompagnata da una espressione più elevata degli antigeni di istocompatibilità di classe I.

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. Inoltre l'attività glucosilceramidasi può essere ricostruita per azione di fosfolipidi acidi in combinazione di acidi grassi insaturi che favoriscono l'interazione enzima-substrato.

Gli studi sul recettore della transferrina (TfR) hanno messo in evidenza che questa particolare molecola è regolata in maniera peculiare nei monociti macrofagi, rispetto ad altri tipi cellulari, in quanto presenta un aumento di espressione dopo carico di ferro. E' stato inoltre dimostrato che una proteina (IRE-BP) svolge un ruolo chiave nel regolare l'espressione del recettore della transferrina, attraverso un legame specifico con sequenza "stem-loop" sul RNA del TfR e conseguente stabilizzazione di quest'ultimo.

Studi sui recettori delle emopoietine hanno messo in evidenza che i recettori del GM-CSF, eritropoietina, IL-3 e IL-6 sono presenti su progenitori emopoietici umani altamente purificati e la loro espressione viene modulata in maniera gerarchica nel senso che le emopoietine ad azione più precoce (ad es. IL-3), durante il processo differenziativo emopoietico, sono in grado di stimolare l'espressione dei recettori di membrana di emopoietine ad azione più tardiva durante il processo differenziativo (ad es. eritropoietina). Infine gli studi sull'espressione dei geni delle protein-chinasi C hanno indicato che il gene pKC-gamma è selettivamente espresso nel sistema nervoso centrale e la sua espressione viene indotta solo dopo la nascita.

I dati ottenuti hanno dimostrato che il frammento 5' del gene epsilon globinico compreso tra -177 e -2.000 rispetto al Cap Site, coniugato con il frammento 5' A gamma globinico -160/+40 (che è già noto contenere sequenze promoter), induce un'attivazione del promoter A gamma in esperimenti di trasfezione *in vitro*, su due diverse linee cellulari, analizzati mediante "transient CAT assay".

Sottoprogetto 2. - Immunologia

Il sottoprogetto si è praticamente concluso nel 1988. Nel 1989 sono state continuate le quattro rimanenti linee di ricerca relative a studi sui linfociti (linea 2.1), a problemi di standardizzazione immunobiologica (linee 2.8 e 2.9) e alla regolazione della produzione di IgE (linea 2.11).

Sottoprogetto 3. - Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo

Nell'ambito delle ricerche sulle malattie lisosomiali, è proseguito lo studio per differenziare le varianti cliniche nella malattia di Gaucher, a tal fine è stato messo a punto un sistema per il dosaggio dell'enzima glucosilceramidasi simile a quello fisiologico, inserendo il substrato glucosilceramide in liposomi formati da colesterolo e fosfolipidi anionici. Il sistema fisiologico di dosaggio consentirà l'identificazione delle specifiche alterazioni del funzionamento dell'enzima nelle tre varianti cliniche.

Per questo, riguardo la caratterizzazione molecolare delle sindromi talassemiche, è proseguito lo studio sulla eterogeneità genetica dell' α -talassemia in Puglia. L'esame di soggetti affetti da malattia da HbH e di un congruo numero di eterozigoti ha messo in evidenza una netta prevalenza di difetti delezionali nella regione di geni α -globinici.

Nell'ambito dello studio delle alterazioni congenite che intervengono nella sintesi e nella regolazione degli ormoni tiroidei, sono stati studiati i meccanismi eziopatogenetici delle forme congenite transitorie di ipotiroidismo. E' stato messo in evidenza che, alla base di queste forme, vi è un deficit primario ascrivibile a immaturità della tiroide. Un particolare fattore di rischio per l'insorgere di questa patologia è rappresentato dalla carenza iodica ambientale.

Nell'ambito dell'indagine sul meccanismo di azione dei peptidi tossici nella malattia celiaca, è stata isolata, da differenti varietà di grano duro, una frazione tossica peptidica ad elevata attività agglutinante su cellule K562, che risulta inibita da peptidi antagonisti.

Per quanto riguarda le ricerche sui meccanismi di regolazione ed espressione dei geni globinici umani, sono proseguiti gli studi sulla riattivazione della HbF, che viene osservata in cloni eritroblastici adulti normali coltivati in colture semisolide addizionate con siero fetale bovino (FCS⁺). E' stato dimostrato che in colture senza siero fetale bovino (FCS⁻) non si rileva la riattivazione di sintesi di HbF (inoltre, la proliferazione di cellule accessorie, linfociti e macrofagi è quasi totalmente soppressa): in queste colture l'addizione di GM-CSF e IL-3 esercita un effetto stimolante dose/dipendente sulla riattivazione della HbF. La riattivazione della HbF in colture FCS⁺ viene attribuita alla sintesi endogena di GM-CSF e/o IL-3, ad opera delle cellule accessorie.

La realizzazione del programma di controllo di qualità interlaboratorio per lo screening dell'ipotiroidismo congenito ha promosso un sensibile miglioramento di esecuzione nei Centri partecipanti. Dal 1987 è stato incluso nella linea di ricerca il Progetto pilota di Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, realizzato in collaborazione con il Ministero della Sanità. Sono state standardizzate le schede informatizzate per il rilevamento dei dati, le modalità di flusso delle schede

stesse, l'elaborazione dei dati e il ritorno dell'informazione. E' stato possibile effettuare una prima valutazione delle procedure di screening, dei tempi e delle modalità di intervento terapeutico.

Perquanto riguarda la regolazione ed espressione di geni codificanti per fattori della coagulazione, è stata completata un'indagine riguardante lo studio dei siti polimorfici in donne portatrici di emofilia. Inoltre, l'espressione dei geni della coagulazione è stata studiata in linee di epatoma stimulate con citochine e fattori di crescita: il TGF-beta 1 esercita un'azione inibitoria sulla sintesi del fattore VII e del fibrinogeno, ed inibisce anche l'induzione di quest'ultimo fattore da IL-6.

Sottoprogetto 4. - *Malattie cardiovascolari e degenerative*

Il sottoprogetto ha proseguito la sua attività in maniera ridotta dato che, per motivi diversi, hanno cessato la loro attività le linee: 4.6 "Metaboliti dell'acido arachidonico. Biosintesi ed effetti biologici"; 4.7 "Alterazioni emoreologiche ed aterosclerosi"; 4.8 "Diagnosi precoce della retinopatia diabetica".

Nella linea 4.3, "Fisiopatologia della motricità vascolare e bronchiale", si è messa in evidenza la reattività agli anestetici locali delle vene safene usate per i trapianti. E' stato inoltre messo a punto un metodo biologico per la messa in evidenza di agonisti β -adrenergici nei mangimi animali.

Nella linea 4.4, "Alterazioni degli equilibri ematici e cellulari del colesterolo", è stato dimostrato che il colesterolo nel fegato ha un diverso destino a seconda della classe lipoproteica cui è legato. E' stato inoltre dimostrato che la somministrazione di dimetil-etanolamina può determinare un notevole arricchimento di specie molecolari polinsature di fosfatidilcolina a livello epatico e biliare.

Nella linea 4.5, "Alterazioni del metabolismo lipidico connesse a malattie degenerative", gli studi sull'encefalite allergica sperimentale nel ratto, come modello sperimentale della sclerosi multipla, hanno permesso di caratterizzare variazioni istopatologiche e morfologiche sul midollo spinale e sul timo nei primissimi stadi della malattia fornendo utili informazioni sulla eziogenesi delle patologie correlate all'ontogenesi della mielina. Ciò costituisce un importante contributo per progettare una cura della patologia anche nei soggetti umani.

La linea 4.9, "Elettrocardiografia ad alta amplificazione", ha proseguito la valutazione chimica dell'elettrocardiografo ad alta amplificazione confermando gli ottimi risultati già ottenuti.

La linea 4.11, "Enzimuria marker di patologie renali degenerative", ha confermato la possibilità dell'uso degli enzimi urinari per la diagnosi delle patologie renali degenerative.

Sottoprogetto 5. - *Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo*

Nell'ambito delle ricerche sulle basi molecolari dello sviluppo, è proseguito lo studio sulla struttura ed espressione dei geni omeotici umani. Per quanto riguarda il "locus" HOX-5, sono stati identificati e sequenziati i trascritti dei geni HOX-5.2 e HOX-5.3 e sono stati identificati i cloni comprendenti le "homeobox" 5.5 e 5.6 da una "library" genomica di DNA umano; tali cloni saranno

utilizzati come "probes" per studi funzionali su modelli *in vivo*.

Le ricerche sugli oncogeni si sono rivolte in particolare allo studio dell'espressione del c-fes. I dati ottenuti, durante lo sviluppo embrio-fetale umano, indicano che l'espressione di questo oncogene è costante e non limitata ai tessuti ematopoietici, come nell'adulto, ma è presente in tessuti di diversa derivazione, come fegato, intestino e polmoni. Lo studio successivo effettuato su tessuti murini, dal concepimento all'età adulta, indica un andamento in accordo ai dati sui tessuti umani: nei tessuti positivi i livelli di espressione sono ancora molto elevati alla nascita, mentre nei tessuti adulti l'oncogene non viene espresso, ad eccezione di modesti livelli di trascritto nel fegato e nei polmoni.

Sottoprogetto 6. - *Protesi e biomateriali*

L'Unità operativa che svolge studi di biomeccanica del movimento umano ha ottenuto le prime applicazioni cliniche del sistema CoSTEL, riconosciute valide anche in ambito internazionale. Le elaborazioni e i software realizzati sono stati ritenuti di interesse anche per applicazioni industriali e l'Unità operativa ha ottenuto un inserimento e finanziamento nel programma AIM (Advanced Informatics in Medicine) della Comunità Economica Europea.

La piattaforma dinamometrica è stata completata sia per quanto riguarda l'hardware sia il software consentendo in maniera automatica una misura dei parametri spazio-temporali del passo e di indici di simmetrie della deambulazione. E' quindi in grado di essere sottoposta alla validazione clinica.

L'Unità operativa che studia le caratteristiche fisiche dei materiali da impianto ha iniziato gli studi sul materiale in poliuretano che costituisce i ventricoli nel sistema Pierce-Donachy utilizzati nell'esperienza italiana di impianto di questi sistemi quali ponte al trapianto. In particolare è stata studiata una procedura per l'esecuzione di prove meccaniche di isteresi del materiale sottoposto a carichi ciclici per confrontare i dati sul materiale prima e dopo l'utilizzo.

Sottoprogetto 7. - *Fisiopatologia neurotessutale e comportamentale*

Nell'ambito degli studi sulle proteine del citoscheletro neuronale, esperienze sul trasporto assonale di sinapsina I hanno mostrato che essa viene in gran parte trasportata nella forma fosforilata ad una velocità caratteristica della componente lenta e che viene defosforilata nella terminazione nervosa. Altri studi, tuttora in corso, su neuroni cerebellari in coltura hanno messo in evidenza che la spettina aumenta durante il processo differenziativo e che viene modificata in seguito a stimolazione delle cellule con aminoacidi eccitatori.

Le ricerche sulla spettroscopia IR si sono focalizzate sullo sviluppo dell'algoritmo di quantizzazione non invasiva dell'ossigenazione cerebrale che è stato ottimizzato in modelli sperimentali animali per diverse tensioni di anidride carbonica e di ematocrito ed è stato impiegato su pazienti cerebrovascolari sottoposti a terapia intensiva. Inoltre è stata studiata la banda del rame

della citocromo-c-ossidasi cerebrale al variare della disponibilità cerebrale in ossigeno in modelli animali privi di emoglobina.

Nel campo degli studi su cellule del sistema nervoso in coltura si sono ottenuti i seguenti risultati:

Differenziamento gliale. E' stato osservato che la matrice extracellulare secreta dagli astrociti stimola la proliferazione dei precursori gliali bipotenziali di oligodendrociti (OL) e astrociti (AS) di tipo 2 (O-2A). Questi ultimi proliferano e si differenziano in OL se coltivati su un substrato di AS di tipo 1 uccisi. I precursori O-2A sono anche in grado di produrre fattori autocrini differenziativi in senso OL.

Neuroimmunologia. E' stata caratterizzata una linea di cellule gliali (L3) che ha permesso di studiare le interazioni funzionali tra linfociti T e cellule appartenenti alla genealogia cellulare O-2A. Sebbene le cellule O-2A non funzionino come cellule che presentano l'antigene, esse sono in grado di stimolare la crescita di linfociti T. E' stato inoltre osservato che cellule neuronali in coltura influenzano le proprietà immunocompetenti degli astrociti e la reattività dei linfociti T.

Recettori. Sono proseguiti gli studi sui recettori di tipo non-NMDA per gli aminoacidi eccitatori in granuli cerebellari e in AS di tipo 2. In entrambi i casi l'acido cainico, l'acido quisqualico e l'AMPA interagiscono a livello dei recettori accoppiati ai canali ionici di membrana. Nel caso degli AS, la depolarizzazione indotta dagli agonisti non-NMDA causa un rilascio di GABA attraverso il sistema di trasporto di membrana. Sono iniziati studi mediante HPLC sul rilascio di aminoacidi endogeni indotto da agonisti non-NMDA da parte di cellule neuronali e gliali.

Nella ulteriore caratterizzazione della sindrome murina da trattamento benzodiazepinico prenatale si è evidenziata una selettività nelle modifiche delle risposte a un agente GABAergico (muscimolo), cioè una riduzione della iperattività locomotoria alla quarta settimana postnatale in assenza di variazioni dell'analgia. L'esposizione benzodiazepinica prenatale è risultata inoltre indurre, in femmine adulte, un aumento considerevole delle interazioni agonistiche in un modello di aggressione materna durante la lattazione, senza variazioni degli effetti acuti delle benzodiazepine.

E' stata completata la caratterizzazione immunoistochimica, biomolecolare e anatomica del fenomeno di accresciuta produzione di NGF ipotalamico a seguito di interazione aggressiva indotta da isolamento sociale. Sono stati inoltre estesi a diverse linee immunitarie gli studi di psiconeuroimmunologia nei quali è coinvolto il NGF.

E' stato sviluppato un test non parametrico per la verifica dell'interazione tra un fattore tra ed un fattore entro-soggetti in un disegno "split-plot", quando la variabile rilevata non consenta l'applicazione dei metodi parametrici appropriati al disegno. Ai fini della costruzione di un sistema esperto in epidemiologia si è proceduto nell'organizzazione e formalizzazione dei metodi di analisi dei dati; il passo successivo sarà la formalizzazione della strategia.

Sottoprogetto 8. - Epidemiologia delle malattie croniche e degenerative

Tutte le linee proposte in questo sottoprogetto hanno sviluppato attività preliminari ed una parte produttiva.

Nel settore eziologico-predittivo, che riguarda almento 5 delle 10 linee, sono state prodotte funzioni di rischio della mortalità per tutte le cause capaci di fornire predizioni con errori limitati in popolazioni diverse da quelle originarie e sono stati identificati rischi in competizione tra diversi tipi di patologia cardiovascolare. Analisi preliminari sul ruolo predittivo dei diversi pattern alimentari hanno identificato sottogruppi a rischio molto diversi di mortalità nei 20 anni successivi (con rischi relativi, tra estremi, di 4,7 per la patologia coronarica e 2,9 per i tumori).

Lo studio sull'esposizione a polveri di carbone in lavoratori di centrali termoelettriche (longitudinale retrospettivo) ha identificato un eccesso, per il momento non significativo, di mortalità per tumore in alcune sedi anatomiche. Lo studio verrà probabilmente esteso ad altre coorti.

Sono in corso di analisi i dati su uno studio multicentrico per ora trasversale (18 coorti, 35.000 soggetti) sull'epidemiologia della colelitiasi diagnosticata con metodica ecografica. E' stata messa a punto e pubblicata una procedura per la standardizzazione delle letture ecografiche.

E' in fase di programmazione uno studio che valuterà lo stato psicofisico in due campioni demografici di anziani (età 70-89) per mettere in relazione tale condizione con una serie di possibili fattori di rischio già misurati in cinque occasioni nel corso dei 30 anni precedenti.

Nel settore pediatrico il sistema di sorveglianza delle malformazioni congenite non ha indicato particolari variazioni nel 1988-1989 rispetto ai valori attesi. In campioni di adolescenti sono state identificate relazioni tra la seleniemia e l'evoluzione puberale.

Un progetto a lungo termine, di cui sta per iniziare la seconda fase, è in corso nel Distretto Sanitario di Sezze per il controllo sanitario integrato delle malattie cronico-degenerative. Le variazioni indotte dall'intervento nella prima fase, già completata, sono risultate modeste e sono risultate più incisive nelle femmine che nei maschi specie in relazione al declino dell'indice di massa corporea, del consumo di sigarette e del controllo dell'ipertensione arteriosa.

L'analisi sistematica della mortalità in Italia, disaggregata per USL, ha indicato straordinarie differenze dei tassi per tumori e per malattie cardiovascolari, pure in USL viciniori, che meritano ulteriori approfondimenti.

I meccanismi di stima globale della patologia cronico-degenerativa hanno permesso di stabilire, sulla base di 4 registri, un'omogeneità territoriale di sopravvivenza per tumori alla mammella. E' stata messa a punto una tecnica per stimare la completezza di rilevazione dei sistemi di sorveglianza dell'infarto miocardico.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

Alecci, M., Colacicchi, S., Indovina, P.L., Momo, F., Pavone, P., Sotgiu, A. (1989). Three-dimensional *in vivo* ESR imaging in rats. *Magn. Reson. Imaging*, 7, 25-30.

Alvaro, D., Cantafora, A., Gandin, C., Masella, R., Santini, M.T., Angelico, M. (1989). Selective hepatic enrichment of polyunsaturated phosphatidylcholines after intravenous administration of dimethylethanolamine in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1006, 116-120.

Arancia, G., Crateri Trovalusci, P., Mariutti, G., Mondovì, B. (1989). Ultrastructural changes induced by hyperthermia in Chinese hamster V79 fibroblasts. *Int. J. Hyperthermia*, 5(3), 341-350.

Belardelli, F., Proietti, E., Ciolli, V., Sestili, P., Carpinelli, G., Di Vito, M., Ferretti, A., Woodrow, D., Boraschi, D., Podo, F. (1989). Interleukin-1 β induces tumor necrosis and early morphologic and metabolic changes in transplantable mouse tumors. Similarities with the anti-tumor effects of tumor necrosis factor α or β . *Int. J. Cancer*, 44, 116-123.

Benedetto, A., Elia, G., Sala, A., Belardelli, F. (1989). Hyposialylation of high molecular weight membrane glycoproteins parallels the loss of metastatic potential in wheat germ agglutinin-resistant Friend leukemia cells. *Int. J. Cancer*, 43, 126-133.

Bulgarini, D., Habetswallner, D., Boccoli, G., Montesoro, E., Camagna, A., Mastroberardino, G., Rosania, C., Testa, U., Peschle, C. (1989). Zinc modulates the mitogenic activation of human peripheral blood lymphocytes. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 463-470.

Ceccarini, M., Guidoni, L., Luciani, A.M., Mariutti, G., Rosi, A., Viti, V. (1989). Biochemical and NMR studies on structure and release conditions of RNA-containing vesicles shed by human colon adenocarcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 44, 714-721.

Ferrantini, M., Pulciani, S., Proietti, E., Lespinats, G., Anastasi, A., Ciolli, V., Rizza, P., Belardelli, F. (1989). Studies on the expression of H-2 antigens in non metastatic and highly metastatic Friend erythroleukemia cells: correlation with the *in vivo* behaviour of tumor cells. *Clin. Exp. Metastasis*, 9, 609-625.

Giammarile, F., Podo, F., Iorio, F. (1989). Risonanza magnetica nucleare e tomografia di emissione di positroni: potenzialità, diagnostiche nella caratterizzazione tessutale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(2), 253-308.

Grimaldi, P., Minetti, M., Pugliese, P., Isacchi, G. (1989). Thermal properties of young red blood cells are indicative of an age-dependent regulation of membrane-skeleton interaction. *J. Cell. Biochem.*, 41, 25-35.

Hausman, R.E., Bonincontro, A., Cametti, C., Santini, M.T., Indovina, P.L., Elgendy, H. (1989). Rescue of the Li⁺ induced delay of embryonic myogenesis *in vitro* by added inositol. *Biochim. Biophys. Acta*, 1013, 92-96.

Mallozzi, C., Scorza, G., Frontali, N., Minetti, M. (1989). 2,5 Hexanedione modifies skeletal proteins of the red blood cells and increases the binding of hemoglobin to the membrane. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 2703-2711.

Masella, R., Cantafora, A., Guidoni, L., Luciani, A.M., Mariutti, G., Rosi, A., Viti, V. (1989). Characterization of vesicles, containing an acylated oligopeptide released by human colon adenocarcinoma cells. NMR and biochemical study. *FEBS Lett.*, 246(1/2), 25-29.

Massaro, E., Viti, V., Guidoni, L., Barone, P. (1989). High-resolution numerical filtering of NMR spectra. *Phys. Med. Biol.*, 34(7), 931-938.

Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Broudy, V., Kreider, B., Rovera, G., Adamson, J.W. (1989). Selection of lineage-restricted cell lines immortalized at different stages of hematopoietic differentiation from the murine cell line 32 D. Hemoglobin switching. Part. B: cellular and molecular mechanisms. In: *Progress in clinical and biological research*. G. Stamatoyannopoulos, A.W. Nienhuis (Eds). New York, Alan R. Liss. Vol. 316B, pp. 183-196.

Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Kaushansky, K., Adamson, J.W. (1989). Regulation of differentiation of murine progenitor cells derived from blast cell colonies under serum-deprived conditions. *Exp. Hematol.*, 17, 110.

Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Kreider, B., Rovera, C., Adamson, J.W. (1989). Selection of lineage-restricted cell lines immortalized at different stages of hematopoietic differentiation from the murine cell line 32 D. *J. Cell. Biol.*, 109, 833.

Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Ruscetti, S., Adamson, J.W. (1989). The growth of the Rauscher erythroleukemia cells is mediated by autocrine production of a factor with biological activity similar to interleukin-3. *Blood*, 73, 1770.

Petrini, M., Pelosi-Testa, E., Sposi, N.M., Mastroberardino, G., Camagna, A., Bottero, L., Mavilio, F., Testa, U., Peschle, C. (1989). Constitutive expression and abnormal glycosylation of transferrin receptor in acute T-cell leukemia. *Cancer Res.*, 49, 6989-6996.

Podo, F. (1989). The European Communities concerted research project on tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy and imaging. In: *Magnetic resonance spectroscopy of biofluids. A new tool in clinical biology*. J.D. De Certaines, (Ed.). Singapore, World Scientific Publications. pp. 1-3.

Proietti, E., Belardelli, F., Sestili, P., Carpinelli, G., Ciolli, V., Brigato, M., Rizza, P., Locardi, C. Podo, F. (1989). Tumor necrosis factor alpha induced early morphologic and metabolic alterations in transplantable mouse tumors: possible role of the changes to tumor blood vessel in the generation of tumor necrosis. In: *Advances in management of malignancies*. Proceedings of an International congress. Ascoli Piceno, May 3-6, 1988. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 21-25.

Sotgiu, A., Gualtieri, G., Momo, F., Indovina, P.L. (1988). ESR imaging: an overview. *Phys. Med.*, 3/4, 149-183. (Pubbl. nel 1989).

Sposi, N.M., Bottero, L., Cossu, G., Russo, G., Testa, U., Peschle, C. (1989). Expression of protein kinase C genes during ontogenic development of the central nervous system. *Mol. Cell. Biol.*, 9, 2284-2288.

Testa, U., Petrini, M., Quaranta, M.T., Pelosi-Testa, E., Mastroberardino, G., Camagna, A., Boccoli, G., Sargiacomo, M., Isacchi, G., Cozzi, A., Arosio, P., Peschle, C. (1989). Iron up-modulates the expression of transferrin receptors during monocyte-macrophage maturation. *J. Biol. Chem.*, 264, 13181-13187.

Vaccaro, A.M., Tatti, M., Ciaffoni, F., Salvioli, R. (1989). Factors affecting the binding of glucosylceramidase to its natural substrate dispersion. *Enzyme*, 42, 87-97.

Sottoprogetto 2:

Arancia, G., Malorni, W., Iosi, F., Grossi, C.E., Zarcone, D., Donelli, G. (1989). A SEM analysis of the interaction between lymphokine-activated killer cells and tumor targets. *Int. J. Cancer.*, 4(Suppl.), 58-61.

Crovati, P., Collotti, C., Gasparini, R., Gentili, G., Peluffo, F. (1989). Study for the improvement of antitetanus passive immunoprophylaxis and comparison between methods for antitoxin determination. In: *Eight international conference on tetanus*. G. Nisticò, B. Bizzini, B. Bytchenko, R. Triau (Eds). Rome, Pythagora Press. pp. 309-311.

Di Felice, G., Mari, A., Mucci, N., Afferni, C., Bruno, G., Pini, C. (1989). T cell responses to a *Parietaria judaica* pollen extract: comparison between Parietaria-sensitive patients, other atopic subjects and healthy controls. *Allergy*, 44, 322-329.

Malorni, W., Arancia, G., Iosi, F., Donelli, G., Zarcone, D., Moretta, A., Grossi, C.E. (1989). A scanning electron microscopy analysis of human cytotoxic cell subsets and of their mode of conjugation with tumor cell targets. *Scanning Microsc.*, 3(3), 919-927.

Sirianni, M.C., Soddu, S., Tagliaferri, F., Malorni, W., Arancia, G., Donelli, G. (1989). AIDS ed attività natural killer. In: *AIDS e sindromi correlate*. 2. Convegno nazionale. Milano, 7-8 ottobre 1988. A cura di M. Moroni, F. Aiuti, R. Esposito, A. Lazzarin. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 395-398.

Zarcone, D., Viale, O., Cerruti, G., Malorni, W., Ferrini, S., Moretta, A., Grossi, C.E. (1989). Differentiation of tumor cell lines and their susceptibility to non-MHC-restricted cytotoxic cells. *J. Immunol. Res.*, 1(2), 87-93.

Sottoprogetto 3:

Albitar, M., Peschle, C., Liebhaber, S.A. (1989). Theta, zeta and epsilon globin mRNAs are expressed in adults. *Blood*, 74(2), 629-637.

Carta Sorcini, M., Balestrazzi, P., Grandolfo, M.E., Fazzini, C., Timperi, F., Carta, S., Donadio, A. (1989). Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti: risultati preliminari dopo due anni di attività. In: *Ipotiroidismo congenito in Italia*. G. Giovannelli (Ed.). Parma. pp. 81-90.

De Vincenzi, M., Auricchio, S., Cardelli, M., De Ritis, G., Maiuri, L., Mancini, E., Pino, A., Ramundo-Orlando, A., Silano, V. (1989). Celiac disease: the environmental factors of toxicity. In: *Food intolerance and small intestine*. M. Mazzetti di Pietralata, M. De Simone, G. Sandri (Eds). pp. 99-103.

De Vincenzi, M., Auricchio, S., Cardelli, M., De Ritis, G., Mancini, E., Maiuri, L., Pino, A., Ramundo-Orlando, A., Silano, V. (1989). Separation by affinity chromatography on celiac active peptide fractions from bread wheat. In: *Food intolerance and small intestine*. M. Mazzetti di Pietralata, M. De Simone, G. Sandri (Eds). pp. 141-146.

Gabbianelli, M., Pelosi, E., Bassano, E., Labbaye, C., Petti, S., Rocca, E., Tritarelli, E., Miller, B.A., Valtieri, M., Testa, U., Peschle, C. (1989). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reactivates fetal hemoglobin synthesis in erythroblast clones from normal adults. *Blood*, 74(8), 2657-2667.

Moschini, L., Carta Sorcini, M., Fazzini, C., Favata, P., De Luca, T., Panero, S., Mucchino, E., Cioffetta, G. (1989). Ipotiroidismo primario transitorio con gozzo. Descrizione di un caso. *Riv. Ital. Pediatr.*, 15(3), 332-333.

Rosatelli, M.C., Oggiano, L., Leoni, G.B., Tuveri, T., Di Tucci, A., Scalas, M.T., Dore, F., Pistidda, P., Massa, A., Longinotti, M., Cao, A. (1989). Thalassemia intermedia resulting from a mild β -thalassemia mutation. *Blood*, 73(2), 601-605.

Vaccaro, A.M., Tatti, M., Ciaffoni, F., Salvio, R. (1989). Factors affecting the binding of glucosylceramidase to its natural substrate dispersion. *Enzyme*, 42, 87-97.

Sottoprogetto 4:

Alvaro, D., Cantafora, A., Gandin, C., Masella, R., Santini, M.T., Angelico, M. (1989). Selective hepatic enrichment of polyunsaturated phosphatidylcholines after intravenous administration of dimethyl-ethanolamine in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1006, 116-120.

Bravo, E., Cantafora, A. (1989). Enzymatic determination of free and total cholesterol in tissue extracts. *G. Ital. Chim. Clin.*, 14, 141-144.

Bravo, E., Cantafora, A., Argiolas, L. (1989). Hepatic uptake and metabolism of free cholesterol from different lipoprotein classes. An *in vivo* study in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1003, 315-320.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Chiavarelli, R., Del Basso, P. (1989). Adrenergic drugs after coronary artery surgery. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 11(6).

Chiavarelli, R., Macchiarelli, G., Familiari, G., Chiavarelli, M., Macchiarelli, A., Del Basso, P., Marino, B., Motta, P.M. (1989). Ultrastructural changes of coronary artery endothelium induced by cardioplegic solutions. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 37, 151-157.

Di Biase, A., Bravo, E., Puoti, C., Patanè, F., Blotta, I., Cantafora, A. (1989). Changes of lipoprotein composition associated with liver cirrhosis. *Ital. J. Gastroenterol.*, 21, 204-209.

Di Biase, A., Salvati, S., Serlupi Crescenzi, G. (1989). Analysis of brain and myelin lipids by high performance thin layer chromatography and densitometry. *Neurochem. Res.*, 14, 153.

Gentilini, L., Grauso, F., Rinaldi, G., Dell'Edera, N., Montalti, C., Romano, P., Costa, G., Malaguti Aliberti, L., Severini, G., Tirelli, C. (1989). I markers tumurali. *Nuovo G. Ital. Med.*, 3, 213-215.

Ialongo, D., Barbaro, V., Bartolini, P. (1989). Le derivazioni nell'elettrocardiografia ad alta amplificazione. *Tekne Newsl.*, 5(1), 38-40.

Malaguti Aliberti, L., Severini, G.C. (1989). Gli enzimi urinari: indicatori biochimici precoci nello studio del monitoraggio biologico in soggetti esposti a stirene. *Minerva Medica*, 80(4), 383-388.

Pasquali Lasagni, R., Tirelli, C., Gentilini, L., Grombone, M., Severini, G., Malaguti Aliberti, L. (1989). Utilità del 2,3-Difosfoglicerato come marker tumorale. In: *Atti del 13. Congresso nazionale della Società Italiana di Chirurgia Oncologica*. Roma, 24-28 ottobre 1989. A cura di R. Cavaliere, F. Di Filippo, M. Cosimelli. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 2, pp. 55-58.

Severini, G., Malaguti Aliberti, L., Sagliaschi, G. (1989). Valutazione dell'attività della diamino ossidasi plasmatica in pazienti con danno renale cronico. *Clin. Lab.*, 13(1), 33-35.

Sottoprogetto 5:

Giampaolo, A., Acampora, D., Zappavigna, V., Pannese, M., D'Esposito, M., Carè, A., Faiella, A., Stornaiuolo, A., Russo, G., Simeone, A., Boncinelli, E., Peschle, C. (1989). Differential expression of human HOX-2 genes along the anterior-posterior axis in embryonic central nervous system. *Differentiation*, 40, 191-197.

Lanfrancone, L., Mannoni, P., Pebusque, M.J., Carè, A., Peschle, C., Grignani, F., Pelicci, P.G. (1989). Expression pattern of c-fes oncogene mRNA in human myeloid cells. *Int. J. Cancer*, 4 (Suppl.), 35-38.

Peschle, C., Giampaolo, A., Cianetti, L., Zappavigna, V., Lazzaro, D., Spinelli, G., Di Cristofaro, A., Tiberio, C., Tuggle, C.K., Chi Nguyen Huu, M. (1989). Region-specific enhancers 5' mammalian homeobox genes direct their expression in CNS along the rostrocaudal axis. In: *DNA analysis of genetic disease: state of the art in Italy*. C. Camaschella, et al. (Eds). Amity. pp. 104-107.

Sottoprogetto 6:

Fadda, A., Lo Verde, A., Macellari, V. (1989). Stride spatio-temporal parameters computed from footprints detected by a mat-like platform. In: *Medicon 89. Proceedings of the 5. Mediterranean conference on Medical and biological engineering*. Patras (Greece), August 29 - September 1, 1989. G. Nikiforidis, N. Pallikarakis, B. Proimos (Eds). University of Patras. A1-2, pp. 18-19.

Ialongo, D., Barbaro, V., Bartolini, P. (1989). Le derivazioni nell'elettrocardiografia ad alta amplificazione. *Tekne Newsl.*, 5(1), 38-40.

Turbacci, F., Magliocchetti Lombi, G., Caporale, M., Gazzani, F. (1989). Valutazione dinamometrica dei postumi. In: *Le fratture dell'estremo prossimale del femore oggi. Prospettive e considerazioni tecnico-organizzative*. Congresso della SIOT. Roma, 1989. Bologna, Aulo Gaggi Editore. pp. 233-244.

Sottoprogetto 7:

Alleva, E., Caprioli, A., Laviola, G. (1989). Litter gender composition affects maternal behavior of the primiparous mouse dam (*Mus musculus*). *J. Comp. Psychol.*, 103(1), 83-87.

Bignami, G. (1989). Modèles expérimentaux chez l'animal et modèles cliniques en psychiatrie. *Confront. Psychiatr.*, 30, 179-199.

Calamandrei, G., Alleva, E. (1989). Epidermal growth factor has both growth-promoting and growth-inhibiting effects on physical and neurobehavioral development of neonatal mice. *Brain Res.*, 477, 1-6.

Caretta, Q., Greco, C., Sinatra, R., Acconcia, M.C., Meco, M., Spaccini, L., Tanfani, A., Chiarotti, F., Bianco, G., Mercanti, C.A. (1989). Nuove onde Q significative in assenza di infarto perioperatorio nella rivascolarizzazione miocardica. In: *Il fattore cuore in anestesia e rianimazione*. A cura di R. Catalano e M. Pistolese. Roma, CIC Edizioni Internazionali. pp. 231-235.

Caretta, Q., Martuscelli, E., Meco, M., Acconcia, M.C., Chiarotti, F., La Francesca, S., Ruvolo, G., Mercanti, C.A., Marino, B. (1989). Eziologia dei disturbi di conduzione intraventricolare e della fibrillazione atriale dopo interventi di rivascolarizzazione miocardica. In: *Il fattore cuore in anestesia e rianimazione*. A cura di R. Catalano e M. Pistolese. Roma, CIC Edizioni Internazionali. pp. 237-241.

Ciotti, M.T., Mercanti, D., Levi, G. (1989). Rapid staining method for cultured astrocytes. In: *A dissection and tissue culture manual for the nervous system*. A. Shahar, J. De Vellis, A. Vernadakis, B. Haber (Eds). New York, Alan R. Liss. pp. 291-292.

D'Udine, B., Alleva, E. (1988, pubbl. 1989). The *Acomys cahirinus* (Spiny mouse) as a new model for biological and neurobehavioural studies. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 40, 525-534.

Evenden, J.L., Marston, H.M., Jones, G.H., Giardini, V., Lenard, L., Everitt, B.J., Robbins, T.W. (1989). Effects of excitotoxic lesions of the substantia innominata, ventral and dorsal globus pallidus on visual discrimination acquisition, performance and reversal in the rat. *Behav. Brain Res.*, 32, 129-149.

Ferrari, M., Hanley, D.F., Wilson, D.A. (1989). Near infrared spectroscopy in the assessment of the newborn brain. In: *Proceedings of XI European congress of perinatology*. E.V. Cosmi, G. Di Renzo (Eds). London, Harwood Academic Publishers. pp. 311-318.

Ferrari, M., Wilson, D.A., Hanley, D.F., Hartman, J.F., Rogers, M.C., Traystman, R.J. (1989). Non-invasive determination of hemoglobin saturation in dog by derivative near-infrared spectroscopy. *Am. J. Physiol.*, 256, H1493-H1499.

Ferrari, M., Wilson, D.A., Hanley, D.F., Hartman, J.F., Traystman, R.J. (1989). Determination of cerebral venous hemoglobin saturation by derivative near infrared spectroscopy. In: *Advances in experimental medicine and biology: Oxygen transport to tissue XI*. K. Rakusan, G.P. Biro, T.K. Goldstick, Z. Turek (Eds). New York, Plenum Press. Vol. 247, pp. 47-53.

Ferrari, M., Wilson, D.A., Hanley, D.F., Traystman, R.J. (1989). Near infrared determined cerebral transit time and oxy- and deoxyhemoglobin relationships during hemorrhagic hypotension in the dog. In: *Advances in experimental medicine and biology: Oxygen transport to tissue XI*. K. Rakusan, G.P. Biro, T.K. Goldstick, Z. Turek (Eds). New York, Plenum Press. Vol. 247, pp. 55-62.

Gallo, V., Balazs, R. (1989). Lactoperoxidase-catalized ^{125}I iodination of cell surface proteins in monolayer cultures. In: *A dissection and tissue culture manual of the nervous system*. A. Shahar, J. De Vellis, A. Vernadakis, B. Haber (Eds). New York, Alan R. Liss. pp. 334-336.

Gallo, V., Giovannini, C., Levi, G. (1989). Quisqualic acid modulates kainate responses in cultured cerebellar granule cells. *J. Neurochem.*, 52(1), 10-16.

Gallo, V., Giovannini, C., Suergiu, R., Levi, G. (1989). Expression of excitatory amino acid receptors by cerebellar cells of the type-2 astrocyte cell lineage. *J. Neurochem.*, 52(1), 1-9.

Kingsbury, A.E., Gallo, V., Balazs, R. (1989). Culture of rat cerebellar interneurons in chemically defined medium. In: *A dissection and tissue culture manual of the nervous system*. A. Shahar, J. De Vellis, A. Vernadakis, B. Haber (Eds). New York, Alan R. Liss. pp. 207-210.

Levi, G., Aloisi, F., Ciotti, M.T., Thangnipon, W., Kingsbury, A., Balazs, R. (1989). Preparation of 98% pure cerebellar granule cell cultures. In: *A dissection and tissue culture manual of the nervous system*. A. Shahar, J. De Vellis, A. Vernadakis, B. Haber (Eds). New York, Alan R. Liss. pp. 211-214.

Levi, G., Aloisi, F., Gallo, V. (1989). *In vitro* differentiation of bipotential glial precursors. In: *Multiple sclerosis research*. M.A. Battaglia (Ed.). Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. pp. 3-10.

Patrizio, M., Gallo, V., Levi, G. (1989). Measurement of amino acid release from cultured cerebellar granule cells by an improved high performance liquid chromatography procedure. *Neurochem. Res.*, 14(7), 627-633.

Sedowofia, S.K.A., Innes, J., Peter, A., Alleva, E., Manning, A., Clayton, R.M. (1989). Differential effects of prenatal exposure to phenobarbital on the behaviour and neurochemistry of CBA and C57BL/6J mice. *Psychopharmacology*, 97, 123-130.

Spillantini, M.G., Aloe, L., Alleva, E., De Simone, R., Goedert, M., Levi-Montalcini, R. (1989). Nerve growth factor mRNA and protein increase in hypothalamus in a mouse model of aggression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 86, 8555-8559.

Urowicz, M.M., Gallo, V., Cull-Candy, S.G. (1989). Multiple-conductance channels in type-2 cerebellar astrocytes activated by excitatory amino acids. *Nature*, 339(6223), 380-383.

Sottoprogetto 8:

Caselli, G., Capocaccia, R. (1989). Age, period, cohort and early mortality: an analysis of adult mortality in Italy. *Popul. Stud.*, 43, 133-153.

Farchi, G., Mariotti, S., Menotti, A., Seccareccia, F., Torsello, S., Fidanza, F. (1989). Diet and 20-year mortality in two rural population groups of middle-aged men in Italy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 50, 1095-1103.

Festi, D., Lalloni, L., Taroni, F., Barbara, L., Menotti, A., Ricci, G., and MICOL Group. (1989). Inter and intra-observer variation in ultrasonographic detection of gallstones: the Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis (MICOL). *Eur. J. Epidemiol.*, 5(1), 51-57.

Giampaoli, S., Menotti, A., Righetti, G., Verdecchia, A. (1989). Register for cerebrovascular events in the Area Latina, Italy. Clinical and epidemiological data during three years of surveillance. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 10, 499-503.

Kromhout, D., Keys, A., Aravanis, C., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., Nedeljkovic, S., Pekkarinen, M., Simic, B.S., Toshima, H. (1989). Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am. J. Clin. Nutr.*, 49, 889-894.

Menotti, A. (1989). Ischaemic heart disease in the last 25 years. *G. Riabil.*, 5(1), 8-9.

Menotti, A. (1989). *La prevenzione della cardiopatia coronarica. Un modello per la promozione della salute*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. 240 p.

Menotti, A. (1989). La società industrializzata e la cardiopatia ischemica. In: *Attualità in tema di cardiopatia ischemica*. Atti dell'8. Incontro cardiologico italo-monegasco. Sanremo, 29 giugno - 1 luglio 1989. A cura di G. Reforzo. Milano, Esagraph Group. pp. 65-76.

Menotti, A. (1989). Trends in CHD in Italy. *Int. J. Epidemiol.*, 18(3), S125-S128.

Menotti, A., Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Dontas, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kromhout, D., Nedeljkovic, S., Nissinen, A., Pekkanen, J., Punsar, S., Seccareccia, F., Toshima, H. (1989). Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of the six countries. *Ann. Med.*, 21, 175-179.

Menotti, A., Seccareccia, F., Giampaoli, S., Giuli, B. (1989). The predictive role of systolic, diastolic and mean blood pressures on cardiovascular and all causes of death. *J. Hypertens.*, 7, 595-599.

Menotti, A., Verdecchia, A., Dima, F. (1989). The estimate of coronary incidence following different case finding procedures. *Eur. Heart J.*, 10, 568-572.

Morisi, G., Patriarca, M., Marano, G., Giampaoli, S., Taggi, F. (1989). Age and sex specific reference serum selenium levels estimated for the Italian population. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 393-404.

Petrelli, G., Menniti-Ippolito, F., Taroni, F., Raschetti, R., Magarotto, G. (1989). A retrospective cohort mortality study on workers of two thermoelectric power plants: fourteen-year follow-up results. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(1), 87-89.

La sindrome di Down. (1989). A cura di R. Ferri e A. Spagnolo. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. 226 p.

Spagnolo, A. (1989). La diagnosi prenatale in Italia. In: *La sindrome di Down*. A cura di R. Ferri e A. Spagnolo. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. pp. 35-46.

Spagnolo, A., Menotti, A. (1989). High density lipoprotein cholesterol distribution and predictive power in some Italian population studies. In: *High density lipoproteins and atherosclerosis - II*. N.E. Miller (Ed.). Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. pp. 27-33.

Spagnolo, A., Menotti, A., Giampaoli, S., Morisi, G., Buongiorno, A., Urbinati, G.C., Righetti, G., Ricci, G. (1989). High density lipoprotein cholesterol distribution and predictive power in some Italian populations studies. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(3), 328-335.

Verdecchia, A., Capocaccia, R., Egidi, V., Golini, A. (1989). A method for the estimation of chronic disease morbidity and trends from mortality data. *Stat. Med.*, 8, 201-216.

Verdecchia, A., Giampaoli, S. (1989). Testing the completeness of epidemiological case reporting systems: a statistical method for chronic diseases. In: *MEDINFO 89*. Proceedings of the 6. Conference on Medical informatics. Beijing (China), October 16-20, 1989 and Singapore, December 11-15, 1989. B. Barber, D. Cao, D. Qin, G. Wagner (Eds). Amsterdam, North Holland. pp. 1043-1046.

Progetto AMBIENTE

Sottoprogetto 1. - *Antiparassitari*

Il sottoprogetto ha sviluppato le attività di ricerca, individuate con le diverse linee, sia di tipo conoscitivo, sia di approfondimento sperimentale e di valutazione.

Sono stati prodotti, raccolti e valutati dati analitici sulla contaminazione di derrate alimentari ad opera di residui di pesticidi, allo scopo di quantificare l'entità di tale contaminazione, stimare l'assunzione probabile, identificare le situazioni più frequenti di presenza e individuare alcune possibili forme di contenimento della contaminazione.

Alla ricerca sulla contaminazione del latte materno ha fatto seguito un'analogha indagine sulla presenza di pesticidi e di altri contaminanti organici di sintesi in campioni di acque, sedimenti ed organismi marini della costa mediterranea, anche essi assunti come indicatori di contaminazione ambientale.

Sono stati riscontrati frequentemente composti della classe del DDT a livelli di ppb, ed i PCB (policlorobifenili), questi ultimi talvolta a livelli notevoli.

Sono poi stati sperimentalmente studiati i fattori che influiscono sulla mobilità verticale dell'erbicida atrazina in differenti terreni della Regione Lombardia e affrontati aspetti metodologici per effettuare la determinazione simultanea di più composti erbicidi in substrati ambientali.

L'aggiornamento dell'archivio dei preparati antiparassitari commerciali è stato integrato con uno studio per una più efficace metodologia di rilevazione delle intossicazioni acute e con l'individuazione delle modalità operative per uno studio di coorte sui rischi cronici di una popolazione agricola esposta ad antiparassitari.

Nell'ambito dello studio dei meccanismi di azione degli organofosforici sono stati evidenziati gli effetti di due esteri fosforici sulle diverse forme molecolari dell'acetil-colinesterasi cerebrale di ratto *in vivo* e *in vitro*.

E' stato concluso lo studio sull'effetto dell'intossicazione acuta e subacuta del DFP (diisopropil fluorofosfato) sull'attività degli enzimi microsomiali epatici di ratti.

Sottoprogetto 2. - *Cessioni ed elementi in tracce*

Le ricerche nell'ambito della linea "Materiali ed oggetti destinati al contatto con alimenti e sostanze di uso biomedico e personale" hanno avuto come scopo principale lo studio della potenziale contaminazione di alimenti di sangue o comunque di fluidi biologici ad opera di materie

plastiche, coadiuvanti tecnologici utilizzati per la preparazione degli oggetti finiti. Particolarmente interessante si è rivelato lo studio del comportamento dell'alluminio a contatto con gli alimenti nelle reali condizioni di impiego. I risultati conseguiti hanno permesso di dare al problema una reale dimensione in base alla quale sarà possibile attuare un adeguato provvedimento per lo studio delle nuove problematiche emergenti sia sull'uso di materiali di confezionamento degli alimenti con le microonde, sia nell'impiego di materiali di sintesi definiti biodegradabili. E' poi stata portata avanti, nell'ambito della linea "Studio della potenziale esposizione ad agenti tossici contenuti nei giocattoli", una prima valutazione di alcune fonti di rischio tossicologico in oggetti destinati alla prima infanzia.

E' continuata l'attività connessa con i problemi di tossicità dell'alluminio sia per gli aspetti clinici sia ambientali. Sono stati ricavati elementi utili alla prevenzione e al trattamento dell'intossicazione da alluminio nel paziente uremico dializzato, con particolare riferimento alla capacità terapeutica della desferoxamina. Dal punto di vista ambientale, è stato avviato un programma atto a valutare l'assorbimento di alluminio da parte dei vegetali sia in terreni normali sia in terreni acidi, confrontando i dati con quelli ottenuti in colture idroponiche. E' stata condotta a termine un'indagine nazionale relativa al monitoraggio di Pb, Cd e Hg in organismi marini, acqua e sedimenti prelevati lungo le coste italiane.

Per quanto attiene in particolare alla determinazione degli elementi in ampie fasce di concentrazione in diverse matrici di rilievo tossicologico, clinico e ambientale, sono stati compiuti progressi significativi nello sviluppo di nuove metodologie analitiche basate sull'impiego di sorgenti a bassa pressione e a plasma induttivo. Ciò consente di affrontare, in maniera sempre più efficace, non solo l'attendibile quantizzazione *in toto* degli analiti d'interesse, ma anche l'individuazione delle diverse forme chimiche sotto cui essi possono presentarsi. Gli studi effettuati hanno peraltro consentito di sviluppare un nuovo dispositivo di eccitazione a catodo cavo per il quale si prevede l'ottenimento di un brevetto entro breve tempo. Nel settore dei farmaci antitumorali a base di metalli nobili si sono conseguiti risultati positivi nell'accertamento dell'emivita plasmatica di Cisplatino e Carboplatino che hanno consentito di ottimizzare le corrispondenti chemioterapie anche in associazione ad altri trattamenti antitumorali. Si è sviluppato l'intervento in materia di rischi rilevanti connessi con particolari attività industriali.

E' continuata l'attività di controllo di qualità interlaboratorio che ha coinvolto parecchi laboratori di istituzioni sanitarie pubbliche e quelle relative alla determinazione del cadmio nel sangue e dell'alluminio nel siero: i risultati mostrano un sensibile miglioramento nella qualità di tali interventi.

Sottoprogetto 3. - *Epidemiologia ambientale*

Si è dimostrato che è possibile portare a termine numerose ricerche di interesse nazionale utilizzando metodologie validate a livello internazionale e collaborando con personale del Servizio

Sanitario Nazionale preparato nel corso delle iniziative di formazione svolte dall'Istituto Superiore di Sanità.

E' stato possibile concludere uno studio di coorte esaustivo sui soggetti esposti a uno dei più importanti cancerogeni chimici, il Cloruro di vinile monomero, dimostrando che gli interventi di prevenzione primaria effettuati quindici anni fa hanno fortemente ridotto il rischio, anche se è necessario mantenere un efficiente sistema di monitoraggio dei soggetti già esposti, in quanto è stato segnalato in alcune coorti l'aumento di carcinomi epatici oltre agli angiosarcomi.

Gli studi epidemiologici sui minatori delle miniere metallifere hanno dimostrato l'importanza dell'esposizione al radon, fattore di rischio che tuttavia va visto all'interno di una esposizione complessa in cui un ruolo determinante è svolto dal biossido di silicio.

Per la patologia tumorale poco frequente quale quella dei tumori del naso e dei seni paranasali, è stata condotta una "survey" al fine di individuare nuovi fattori di rischio ambientale e soprattutto per vedere se esiste o meno un cambiamento dei "trends" di patologia oncogenica.

Dalle ricerche caso-controllo sono emerse indicazioni circa fattori di rischio nei settori tessile, metallurgico e in agricoltura, oltre ai già noti fattori nel campo dell'industria del legno. Questo modello di "survey" potrebbe essere ripreso per studiare altri eventi sentinella, quali i mesoteliomi pleurici.

Lo studio di controllo di qualità tra i laboratori che utilizzano i dosaggi delle colinesterasi eritrocitarie per l'identificazione delle intossicazioni iniziali da esteri fosforici ha dimostrato che questi studi sono fattibili, che nell'insieme la qualità del controllo è soddisfacente, ma i laboratori che eseguono questi esami sono troppo pochi e sono soprattutto localizzati nelle regioni del centro-nord. Ciò spiega in parte la sottostima che esiste nel nostro paese nell'identificazione delle intossicazioni da pesticidi.

Sottoprogetto 4. - Fibre minerali

Tra i lavoratori di due centrali termoelettriche a carbone per la produzione di energia dell'area veneziana è stato condotto uno studio tendente a verificare l'associazione tra l'esposizione alle polveri minerali presenti nelle centrali e la patologia tumorale.

La coorte ammontava inizialmente a 12.500 anni-persona e i lavoratori sono stati seguiti dal 1968 al 1984. Un'analisi preliminare ha indicato che, pur raggiungendosi valori di SRM superiori all'unità per le neoplasie di alcune sedi, tali valori non sono statisticamente significativi. Ipotizzando che questo risultato possa essere attribuito alla brevità del periodo di "follow-up" e ad una ridotta potenza dello studio, la ricerca è stata ampliata e si sta ora lavorando al prolungamento del "follow-up".

E' iniziato inoltre uno studio dell'esposizione a fibre di amianto aerodisperse di soggetti residenti in un'area ad elevata concentrazione di attività industriali utilizzanti l'amianto. In particolare sono stati raccolti 50 reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti residenti in Casale

Monferrato, su cui è in corso la ricerca e lo studio del particolato minerale con metodiche di microscopia elettronica analitica. Presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Torino è stato condotto lo studio istopatologico degli stessi campioni, mentre i dati anamnestici, anagrafici ed epidemiologici dei soggetti studiati sono raccolti a cura dei servizi della USL di competenza territoriale.

Sottoprogetto 5. - Genotossicità

E' stato completato lo studio sul meccanismo di azione degli alcoli alifatici evidenziando la relazione esistente tra la loro attività aneuploidizzante e la capacità di dissolversi nelle membrane biologiche. Saggi su sistemi cellulari (nel fungo *Aspergillus nidulans*) ed acellulari (tubulina di cervello) hanno indicato un meccanismo di azione indiretto per la 2-cloroacetaldeide, un potente veleno mitotico con spiccata reattività verso i gruppi sulfidrilici. Altri 21 idrocarburi alifatici clorurati sono stati studiati per l'induzione di malsegregazione cromosomica, arresto della mitosi e tossicità in *A. nidulans* al fine di chiarire la relazione tra struttura ed attività biologica. E' proseguita la partecipazione ad uno studio coordinato dalla CEE sui test per sostanze aneuploidizzanti utilizzando saggi *in vitro* ed *in vivo* (su cellule somatiche e germinali del topo) su una serie di 10 sostanze chimiche.

E' stata studiata la possibile modulazione degli effetti genotossici indotti *in vivo* dal cancerogeno 2-acetilaminofluorene (2-AAF) in animali immunizzati verso il complesso gelatina-2-AAF. La determinazione di scambi tra cromatidi fratelli (SCE) in cellule di midollo osseo, addotti su emoglobina ed acidi nucleici del fegato e della milza dopo trattamento acuto e sub-cronico (2 mesi) con 2-AAF, non ha evidenziato un effetto protettivo della precedente immunizzazione. Il "pattern" di danno e di "binding" è risultato dipendere dal tipo di trattamento, con elevati livelli di SCE nel midollo osseo solo dopo trattamenti acuti ad alte dosi e livelli relativamente maggiori di "binding" agli acidi nucleici di fegato e milza dopo esposizione cronica a basse dosi di 2 AAF.

E' stato avviato uno studio per la caratterizzazione dell'attività genotossica del materiale organico adsorbito sul particolato inalabile di varia origine (particellato atmosferico, particolato da impianti di riscaldamento e di motori diesel e a benzina). I risultati ottenuti in esperimenti su una serie di ceppi batterici con caratteristiche genetiche e metaboliche diverse indicano la possibilità di caratterizzare le varie matrici in base al pattern di attività mutagena e di stimare quindi il contributo di fonti diverse sul carico totale di inquinanti genotossici presenti nell'aria urbana. E' stato inoltre condotto uno studio per caratterizzare ulteriormente l'attività genotossica del condensato del fumo di tabacco (CSC) evidenziando un forte effetto sinergico tra CSC ed amine aromatiche policicliche cancerogene. I risultati di esperimenti *in vitro* indicano nella esterificazione delle idrossilammine (formate dal n-ossidazione del gruppo aminico) il passo coinvolto nell'effetto sinergico del CSC.

Gli studi di correlazione tra struttura chimica ed attività biologica (QSAR) sono proseguiti affrontando i problemi specifici: 1) realizzabilità di QSAR per sostanze non congeneriche; 2) utilità

relativa di descrizioni molecolari basate su: a) parametri chimico-fisici delle proprietà globali delle molecole, b) sottostrutture, c) descrittori quantomeccanici, d) proprietà particolari o locali delle molecole. Sono state utilizzate tre diverse basi di dati riguardanti cancerogeni, mutageni in Ames ed aneuploidizzanti. Particolari sottostrutture molecolari sono risultate più importanti dei descrittori globali; tuttavia il loro effetto è modulato dall'intorno molecolare in modi talora estremamente complessi. E' inoltre iniziato uno studio per inserire in modo esplicito i fenomeni metabolici nelle trattazioni QSAR.

Utilizzando come modello sperimentale un saggio di co-coltivazione tra cellule normali e cellule trasformate da differenti oncogeni (v-myc, v-src, v-ras) sono stati studiati i meccanismi con cui le cellule normali possono controllare la crescita di cellule tumorali. In particolare è stato dimostrato che le cellule normali derivate da colture primarie di "hamster" o di ratto sono in grado di sopprimere la trasformazione neoplastica indotta da v-myc. La generalità del fenomeno della "soppressione" del fenotipo trasformato è stata studiata utilizzando cellule trasformate da altri oncogeni quali "large T" e "middle T" di polioma. I dati sperimentali indicano che gli oncogeni citoplasmatici inducono un fenotipo "non sopprimibile" dalla presenza di cellule normali mentre la proliferazione cellulare indotta da oncogeni nucleari è ancora soggetta ad un controllo "negativo" da parte di queste ultime.

L'origine delle rotture del DNA a singolo filamento indotte *in vivo* dall'esposizione ad agenti cancerogeni alchilanti non è nota. Utilizzando la metossiamina, un composto che si lega specificamente e stabilmente ai siti apurinici, è stato dimostrato che le rotture del DNA indotte dal potente cancerogeno N-etil-N-nitrosourea in cellule di "hamster" CHO derivano dai siti apurinici originati durante processi di riparazione ancora sconosciuti. Queste rotture del DNA che vengono indotte e riparate molto velocemente si osservano solo dopo trattamento con agenti alchilanti di tipo SN1, suggerendo un'associazione tra questo fenomeno e il danno a livello degli atomi di ossigeno del DNA. E' stato proposto un modello in cui queste rotture originano da un meccanismo di "processing" della lesione precancerogena O⁶-etilguanina senza rimozione della base modificata.

E' stato messo a punto un metodo integrato che consenta di utilizzare insieme dati di sperimentazione su animale e dati sull'uomo prodotti dalla ricerca epidemiologica. Il metodo, derivato da procedure ed esperienze anche di altri enti (WHO, Regional Office for Europe, US EPA), è attualmente disponibile ed è stato applicato ad una serie di sostanze, completando quanto iniziato nell'anno precedente nella stessa linea di ricerca. Questa attività è stata anche indirizzata alla ridefinizione, sulla base di Modelli a Base Biologica (Biologically Based Models and Physiologically Based Models), delle procedure attuali di estrapolazione del rischio cancerogeno tra specie diverse. Quanto precede ha indicato da un lato che l'ipotesi di linearità per basse dosi per i modelli di rischio dose-risposta di sostanze genotossiche non è contraddetta da considerazioni approfondite sui parametri biologici rilevanti, e dall'altro che questi ultimi possono essere di guida nella definizione appropriata del fattore di scala quantitativa nell'estrapolazione tra specie (mentre l'estrapolazione qualitativa del tipo di "trend" resta comunque valida nei casi considerati).

Sono stati studiati con tecniche statistiche multivariate i prodotti di induzione di tumori (siti di 116 sostanze cancerogene secondo la sperimentazione dell'US National Toxicology Program). Sono risultati tre profili principali; il benzene non era classificabile in nessuno dei tre. Le tre classi di sostanze, capaci di indurre differenti profili di tumori, sono state analizzate anche per mutagenicità in *Salmonella*. La ripartizione per tipi di tumori indotti non si rifletteva nella distinzione tra sostanze positive e negative in *Salmonella*. Nella classe minore (n=15) c'era una netta prevalenza di mutageni, mentre nelle altre due non c'era prevalenza. Questa mancanza di parallelismo indica la difficoltà pratica di distinguere tra cancerogeni genotossici e non genotossici e quindi la non utilità di tale concetto per stime di rischio.

E' stato costruito un vettore, pKE15, con una lesione indotta da agenti cancerogeni alchilanti, la O⁶-metilguanina, in una posizione nota del suo genoma. E' stato trovato che questa lesione viene fissata in una mutazione del tipo transizione GC-AT in cellule di mammifero e il suo potenziale mutageno è fortemente influenzato dalle capacità di riparazione del sistema cellulare ospite. Inoltre è stato costruito un vettore, pF1-EBV, in grado di replicare episodicamente in cellule umane. Il gene "target" per studi di mutagenesi (il gene batterico *gpt*) è stato clonato sotto il controllo di un promotore eucariotico inducibile per poter studiare gli effetti della trascrizione sulla riparazione e mutagenesi. Le cellule umane trasformate con questo vettore sintetizzano mRNA del gene *gpt* e l'espressione del gene è inducibile con metalli pesanti.

Utilizzando un "set" di linee cellulari isogeniche derivate da cellule CHO è stata studiata la relazione quantitativa tra danno al DNA ed effetti genotossici e citotossici indotti da agenti metilanti. In particolare è stato dimostrato che cellule CHO possono acquisire resistenza all'effetto tossico di agenti metilanti in seguito a due distinti meccanismi. Un primo meccanismo si basa sull'incremento dei livelli enzimatici della O⁶-metilguanina-DNA metiltrasferasi in grado di rimuovere la lesione premutagena e citotossica O⁶-metilguanina. Un secondo meccanismo comporta la resistenza crociata all'effetto citotossico, ma non all'effetto mutageno, di agenti metilanti e 6-tioguanina, senza alterazioni misurabili nei livelli degli enzimi della riparazione.

Sottoprogetto 6. - Meccanismi di tossicità

Scimmie della specie *Macaca fascicularis* sono state trattate con il metilmercurio cloruro, un neurotossico alle dosi 0,4, 4, e 50 µg/kg/giorno fino al raggiungimento della concentrazione corporea stazionaria. Il trattamento non ha prodotto alterazioni nei livelli di acetilcolinesterasi serica.

Con la caratterizzazione delle idrolasi e delle UDPG-glucuroniltrasferasi epatiche, si è concluso lo studio delle principali classi di enzimi preposti al metabolismo degli xenobiotici nei pesci raccomandati a livello internazionale per saggi di tossicità e bioaccumulo. E' stato anche dimostrato che la tossicità selettiva del diazinon tra i pesci dipende principalmente dalle differenze nelle attività monoossigenasiche.

Gli studi sul meccanismo di tossicità del cloroformio hanno evidenziato che il metabolita radicalico si lega al DNA in quantità minori che non il foscene, l'altro metabolita del cloroformio. Inoltre è stato osservato che la mucosa del colon umano può attivare il cloroformio in condizioni ipossiche.

Nell'ambito degli studi volti a definire le priorità per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche sono state classificate circa 4.000 sostanze e sono stati sviluppati e validati alcuni modelli di QSAR. Inoltre è stato svolto uno studio sulle caratteristiche chimico-fisiche, sulla persistenza e sulla tossicità acquatica di alcuni prodotti chimici.

Gli studi sul furazolidone si sono rivolti alla definizione del suo "pattern" metabolico in colture cellulari.

E' stato anche osservato che solventi neurotossici polari (2,5-esandione e N-metilformamide) possono interagire con componenti del citoscheletro ed indurre differenziamento in vari tipi cellulari. L'associazione dell'N-metil-formamide con il 5-fluorouracile ha inoltre fornito un interessante modello di chemioterapia sperimentale.

Sottoprogetto 7. - *Qualità dell'aria*

Le ricerche sull'inquinamento atmosferico nell'area metropolitana di Roma in vicinanza di strade con elevata intensità di traffico ha consentito di caratterizzare diverse situazioni di inquinamento atmosferico (zone periferiche e del centro storico, zone con traffico disciplinato e zone con traffico libero); in genere per gli inquinanti gassosi si possono individuare due picchi di concentrazione, uno al mattino (ore 08-10) ed uno serale (ore 18-20); per gli inquinanti la cui origine dipende sia dal traffico sia da impianti termici civili i due picchi di concentrazione sono in media della stessa entità; per gli inquinanti provenienti esclusivamente dal traffico il picco che si riscontra nelle ore serali è in genere più elevato di quello che si riscontra al mattino.

E' stata condotta una indagine sull'inquinamento atmosferico in provincia di Agrigento che ha dimostrato come l'inquinamento abbia un'origine prevalentemente industriale e sia da mettersi in relazione soprattutto con la direzione di provenienza del vento.

E' stata completata la ricerca sulle caratteristiche tecniche e strumentali delle reti di rilevamento degli inquinanti atmosferici operanti in Italia (70 reti di rilevamento di enti pubblici e di aziende industriali, per un totale di 471 stazioni di misura di inquinanti atmosferici e 185 stazioni meteorologiche).

Nelle emissioni industriali, in relazione allo studio del fattore di correlazione tra peso di amianto e numero di fibre, sono state esaminate le emissioni particellari di tre fabbriche (due di amianto-cemento ed una di estrazione) che sono state misurate con la diffrattometria a raggi X e con la microscopia ottica in contrasto di fase. Nonostante la variabilità delle lavorazioni, il fattore di correlazione fibre/peso ha mostrato una variabilità abbastanza contenuta.

Nell'ambito dello studio sulle fibre minerali naturali ed artificiali, sono stati messi a punto, valutati ed applicati sistemi di campionamento ed analisi adatti alla determinazione quantitativa e

qualitativa di fibre minerali naturali e artificiali aerodisperse in ambienti di lavoro, ambienti interni (indoor) e ambienti esterni, nonché nelle emissioni industriali convogliate.

Sono stati studiati, valutati e proposti sistemi idonei alla gestione pratica dei problemi di scoibentazione dei materiali contenenti amianto negli edifici e di corretto smaltimento dei rifiuti di amianto. In questo contesto sono state esaminate le più recenti evidenze scientifiche relative agli effetti patogeni associati all'esposizione a diversi tipi di materiali fibrosi sostitutivi dell'amianto. Particolare attenzione inoltre è stata dedicata allo studio sperimentale di nuove tecnologie utilizzabili per i trattamenti inertizzanti dei rifiuti di amianto più pericolosi.

Sottoprogetto 8. - Radiazioni ionizzanti

L'attività è proseguita secondo le linee programmatiche iniziali.

E' proseguito lo studio della relazione tra caratteristiche fisiche delle radiazioni e loro efficacia biologica. L'efficacia di fasci di protoni nell'indurre mutazioni in cellule di mammifero in coltura è risultata aumentare con il trasferimento lineare di energia (LET) in modo diverso da quello previsto per particelle alfa. Il confronto diretto tra protoni e particelle alfa dello stesso LET ha mostrato che i primi sono più letali e più mutageni delle seconde, mentre non vi sono differenze significative nella quantità di doppie rotture sulle molecole di DNA. I protoni risultano quindi sorprendentemente più efficaci di altre particelle nel produrre danni cellulari, probabilmente a causa di un diverso tipo più che di un diverso ammontare di danno molecolare prodotto.

Per la linea di ricerca sui fattori che influenzano la radiosensibilità ambientale, i risultati ottenuti possono essere così riassunti:

a) La manipolazione del livello intracellulare di glutatione (GSH), ottenuta per via farmacologica e/o per via fisiologica, dà luogo a marcate differenze di radiotossicità. La regolazione del metabolismo enzimatico legato a questa molecola, più che il livello stesso del GSH, sono la causa dei fenomeni di protezione e di sensibilizzazione.

b) Lo studio dei meccanismi di azione dei derivati del nitroimidazolo mostra che la cellula non solo non è in grado di riparare i danni introdotti da questo tipo di sostanze, ma che dopo trattamento combinato con radiazioni si ha anche un effetto inibente sulla riparazione del danno radioindotto.

Nell'ambito delle attività di dosimetria ad alanina particolare rilievo è stato dato alle applicazioni nel settore radioterapico.

Per quanto riguarda il cobalto-60, sono state effettuate delle verifiche *in vivo* di alcuni piani di trattamento relativi a casi clinici di particolare interesse. Sono stati inoltre realizzati dosimetri ad alanina da utilizzarsi per lo studio di fasci di elettroni. Per il momento è stato analizzato il comportamento di tali dosimetri ai raggi gamma del cobalto-60 per quanto riguarda lo studio della linearità ed omogeneità. Inoltre sono state fatte delle misure preliminari, con tecnica ESR, finalizzate ad indagare la possibilità di utilizzare tale tecnica per lo studio dell'invecchiamento da radiazioni di alcuni copolimeri di etilene-propilene e di utilizzare gli stessi materiali a scopi dosimetrici nel settore delle alte dosi.

Gli studi sulle origini e sulle tecniche di misura del radon e dei suoi discendenti hanno costituito uno dei cardini dell'indagine nazionale sulla radioattività "indoors", attualmente iniziata su un campione di 2.400 unità rappresentative delle abitazioni esistenti in 7 regioni. Sono proseguite le ricerche sugli andamenti temporali delle concentrazioni dei radionuclidi a lungo periodo di dimezzamento: in particolare, è stato valutato il coefficiente di trasferimento del cesio dalla dieta al latte materno, parametro rilevante al fine di una stima delle conseguenze sanitarie di un incidente nucleare.

Infine, sono stati riesaminati i dati di contaminazione radioattiva nei diversi alimenti negli anni successivi a Chernobyl, al fine di verificare l'effettiva applicabilità di alcuni modelli esistenti sul trasferimento fra compartimenti.

Si sono acquisiti e messi in operazione due generatori di aerosol che coprono l'intervallo dimensionale 1-200 micron. Si sono messe a punto le metodiche di produzione degli aerosol di dimensioni definite e riproducibili, nonché la loro raccolta su vetrini in condizioni tali da permetterne la misura dimensionale. Si sono progettati e costruiti due campionatori a impatto con differenti tagli sulle dimensioni raccolte. E' stata progettata una camera per la creazione di concentrazioni di particolato definite e variabili allo scopo di permettere la messa a punto e la taratura di strumentazione che preveda la campionatura di volumi d'aria per la misura delle distribuzioni di aerosol.

E' proseguito il rilevamento dei dati sul territorio nazionale relativamente al programma NEXT. Un primo tentativo di interpretazione dei dati a livello nazionale indica che nell'ultimo triennio vi è stata una riduzione delle esposizioni probabilmente dovuta ad una migliore collimazione dei fasci.

I dati di dose ottenuti dal programma NEXT sono stati utilizzati anche per valutare la dose geneticamente significativa (DGS) per la popolazione italiana relativamente all'anno 1980. Per quanto riguarda il programma DQM (Dose e Qualità in Mammografia), le indagini sono state effettuate su gran parte del territorio laziale.

E' continuata la collaborazione con il Ministero della Sanità per la preparazione di un disegno di legge per il recepimento della Direttiva della Comunità Europea 84/466 e la revisione della Circolare n. 62 sulla radioprotezione del paziente.

Sottoprogetto 9. - Radiazioni non ionizzanti

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

Per quanto riguarda gli studi sui possibili effetti biologici di campi magnetici a 50 Hz, i risultati più interessanti sono stati ottenuti da esposizioni a campi dell'ordine di 5 mT di mioblasti di pollo. L'esposizione non sembra alterare il tempo di fusione ma risultano significativamente variati i

valori assoluti della conducibilità e della costante dielettrica di membrana. L'effetto presenta una forte dipendenza non lineare dall'intensità del campo esterno. Nel campo della dosimetria teorica delle radiofrequenze si è esteso al corpo intero l'algoritmo di calcolo che nello scorso anno aveva permesso la valutazione dell'assorbimento di energia in alcuni organi di pazienti sottoposti a tomografia mediante risonanza magnetica nucleare. Il programma così realizzato permetterà di estendere all'intero corpo del paziente l'analisi precedentemente limitata al solo torace.

Nell'ambito delle ricerche sugli effetti biologici e la dosimetria della radiazione ottica, è continuato lo studio delle variazioni conformazionali indotte dalle radiazioni ultraviolette sul DNA. In particolare è stato portato a termine lo studio sulle alterazioni della mobilità elettroforetica del DNA nucleosomale irraggiato; la riduzione di mobilità (correlata alle variazioni dello spettro di assorbimento e di dicroismo circolare osservate) è stata attribuita alla formazione di dimeri di pirimidina che inducono una curvatura nell'asse dell'elica. Una maggiore flessibilità indotta dai dimeri giustifica l'aumentata capacità di ricostituire nucleosomi da parte del DNA irraggiato.

Per quanto riguarda la problematica dell'energia acustica ed ultrasonica, difficoltà oggettive non hanno permesso l'attività nel settore della protezione dal rumore. Nel settore degli ultrasuoni il risultato più significativo è stato il riscontro di una differenza statisticamente significativa tra le frequenze di scambi di cromatidi fratelli in donne sottoposte a monitoraggio ecografico durante gestazione a rischio. Dai risultati ottenuti sembra possibile ipotizzare la presenza di un meccanismo di recupero, ad ecografia avvenuta, la cui presenza verrà in futuro verificata aumentando la potenza statistica del disegno sperimentale.

Sottoprogetto 10. - Solventi

Sono proseguite le ricerche sperimentali su una serie di effetti del n-esano e del suo metabolita tossico 2,5-esandione, in particolare sugli eritrociti (*in vivo* e *in vitro*), sul sistema neurovegetativo e sul sistema riproduttivo femminile.

Sono stati messi in evidenza effetti sulla fertilità della somministrazione a topine vergini di 2,5-esandione 1,5% nell'acqua da bere. E' proseguito lo studio degli effetti di questo metabolita del n-esano sulle proteine del citoscheletro del globulo rosso (ricerche *in vivo* e *in vitro* sul ratto e *in vitro* su globuli rossi umani): nel "pattern" elettroforetico compaiono nuove bande ad alto peso molecolare imputabili a "cross linking" della spettrina, le cui bande originarie, d'altra parte, risultano diminuite di intensità ad una analisi densitometrica. Con tecniche immunostochimiche (anticorpi contro le proteine dei neurofilamenti) sono state trovate importanti alterazioni nella innervazione autonoma di vari organi in ratti trattati con acrilamide e con beta-beta-aminodipropionitrile (due composti dei quali è nota la capacità di provocare polineuropatie).

Sottoprogetto 11. - Ecotossicità

Sono stati studiati gli effetti del TBTO (bis-tributil-stagno ossido) sull'attività locomotoria di alcuni invertebrati acquatici: a) *Culex pipiens*: il TBTO (4,7 e 9,4 µg/l) produce effetti stimolanti

con aumento dell'attività locomotoria in larve al primo stadio di questa specie; b) *Daphnia magna*: la migrazione fototattica orizzontale dei nauplii di questa specie dopo esposizione a soluzione acquosa di TBTO (0,94 µg/l e 1,88 µg/l) è in stretta dipendenza da certe condizioni sperimentali (tipo di illuminazione e di contenitori). Gli effetti del TBTO su microcosmi d'acqua dolce di tipo planctonico si riassumono come segue: è stata riscontrata una dose-dipendenza che conferma i risultati ottenuti in precedenti lavori. Risulta inoltre una dipendenza degli effetti sulla composizione tassonomica delle comunità biotiche dalla stagionalità dei campionamenti eseguiti per costituire microcosmi. Infine sono stati messi a punto test finalizzati alla valutazione degli effetti del TBTO su specie di invertebrati marini. E' stato compiuto il ring-test "European Toxkit Intercalibration Exercise" mediante saggi sulle specie marine *Artemia salina* e *Brachionus plicatilis*.

Sono stati messi a punto metodi per la fotodegradazione in fase acquosa di composti organoalogenati di interesse ambientale. L'irraggiamento delle sostanze in esame è stato effettuato con un fotoreattore che riproduce la zona UV dello spettro solare nell'intervallo 300-350 nm. In particolare è in corso di studio la cinetica di fotodegradazione del 4-cloro-3-nitrobenzotrifluoruro (NCTT) in ambiente acquoso in presenza di semiconduttori (biossido di titanio, ossido di zinco) che agiscono da catalizzatori. Attualmente si sta effettuando la caratterizzazione modellistica della cinetica del processo. Preliminare a questo studio è stata la caratterizzazione del comportamento della sostanza in fase acquosa tramite la determinazione della sua solubilità e volatilità.

Sono state messe a punto e validate metodiche per il rilevamento di alcune classi di sostanze organiche aromatiche policlorurate sia nel suolo che nei vegetali. Sono stati sviluppati modelli fisici e matematici per la stima dell'efficienza di estrazione delle sostanze predette (principalmente PCB, PCDD e PCDF) da matrici di suolo mediante solventi organici neutri. E' stato sviluppato, ed è ancora in corso d'evoluzione, un modello matematico per la valutazione del destino ambientale della TCDD (diossina) a Seveso. Definizione di una procedura di analisi mediante l'impiego di gascromatografia e spettrometria di massa (tecnica MID) per il rilevamento di residui di erbicidi fenossiacetici nelle urine umane. Lavoro afferente ad una indagine epidemiologica per valutare l'incidenza di certi tumori negli operatori esposti a tali erbicidi.

Sono state definite metodiche d'analisi per il rilevamento di varie classi di inquinanti (pesticidi clorurati, IPA, PCDD, PCDF, PCB, metalli pesanti) in alcune specie di molluschi marini nell'area di Cesenatico. Sono stati eseguiti anche rilevamenti di sedimento marino per studiare i rapporti tra contaminazione ambientale ed il biota in relazione all'esposizione umana (catene alimentari).

Programma d'Azione 12. - Sostanze chimiche

Sono state svolte una serie di attività viste essenzialmente come prosecuzione di quanto già avviato negli anni precedenti.

In particolare, per quanto riguarda l'Inventario Nazionale delle 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. Nell'anno 1989 sono state elaborate nuove schede monografiche per ulteriori 121 sostanze chimiche e si è proceduto alla revisione e aggiornamento di 136 schede già esistenti. Parallelamente è proseguita, a livello CEE, la collaborazione nell'ambito del Gruppo di esperti per la classificazione di pericolo di sostanze chimiche di interesse prioritario. Per quanto riguarda l'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 91 fascicoli di notifica originali, 109 fascicoli di notifiche ripetute e 48 fascicoli di notifiche limitate. E' proseguita l'attività di 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 26/6/86. E' proseguito, in ambito CEE, il lavoro di revisione dei metodi di analisi ufficiali già pubblicati (Allegato V della Dir. 79/831) nonché la definizione, in linea con analoghe attività in sede OCSE, di nuovi metodi, con particolare riferimento al dossier complementare previsto dalle procedure di notifica per le nuove sostanze chimiche. 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, si è proceduto all'applicazione ad un numero sempre maggiore di sostanze dell'Indice Intrinseco di Tossicità (IIT), sviluppato nel quadro della nuova normativa sulle attività industriali ad alto rischio. Sempre nell'ambito della normativa sulle attività industriali ad alto rischio, è proseguita l'attività del Gruppo di lavoro incaricato di operare alle attività previste dal DPR 175/88. Infine, 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.

Programma d'Azione 13. - *Impatto ambientale*

L'attività effettuata nell'ambito del programma è stata in larga misura indirizzata dalle esigenze poste dalla collaborazione con l'OMS (Ufficio Regionale Europeo) in questo campo (il Reparto Valutazione di Impatto Ambientale del Laboratorio di Igiene Ambientale è "focal point" dell'OMS per la "componente salute" della valutazione di impatto ambientale, nell'ambito del "Collaborating centre" dell'OMS presso l'ISS, in materia di rischio chimico). Ciò ha richiesto essenzialmente lo studio di criteri e modelli per stimare i livelli di contaminazione ambientale causati da specifiche categorie di sorgenti, ed interpretare tali livelli in termini di esposizione umana e quindi di rischio per la salute. In particolare, su richiesta dell'OMS, sono stati studiati modelli per stimare l'assorbimento di inquinanti ambientali da parte di piante e di animali di interesse alimentare. Inoltre, su richiesta del Ministero dell'Ambiente, è stata iniziata un'attività volta a fornire criteri interpretativi sintetici del rischio attribuibile ad emissioni di inquinanti in aria, sulla base delle proprietà intrinseche delle sostanze in questione e di caratteristiche essenziali degli

ambienti coinvolti. E' stata inoltre fornita una consulenza pressoché continuativa al Ministero dell'Ambiente (Commissione V.I.A., Direzione Generale Valutazione Impatto Ambientale). In materia di applicazioni informatiche, facendo uso di un linguaggio di sistema esperto, si è lavorato alla realizzazione di un "manuale elettronico" per l'identificazione degli effetti sull'ambiente e la salute derivanti dall'esercizio di centrali termoelettriche a carbone, ed, in genere, sono stati studiati i criteri per informatizzare alcuni aspetti della V.I.A.

Programma d'Azione 14. - Monitoraggio di sostanze tossiche in acqua potabile

E' stato portato a termine il programma tendente a fornire una prima indicazione delle dimensioni della contaminazione in Italia delle risorse idropotabili da erbicidi. Gli erbicidi risultati presenti nelle acque per il consumo umano sono l'atrazina, la simazina e il bentazone. Le regioni coinvolte sono il Piemonte, la Lombardia, il Veneto, il Friuli-Venezia Giulia e le Marche.

E' stata inoltre avviata un'attività di classificazione del potenziale di contaminazione delle falde acquifere da parte degli erbicidi più venduti in Italia.

Altre ricerche

Ricerche afferenti al comparto "aria". Nell'ambito del Gruppo di studio "Emissioni da impianti di incenerimento", istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, sono state messe a punto metodiche per il campionamento e l'analisi di microinquinanti in flussi gassosi convogliati. Dette metodiche sono riportate peraltro nel Decreto Ministeriale del 12 luglio 1990 "Linee guida per il contenimento delle emissioni inquinanti degli impianti industriali e la fissazione dei valori minimi di emissione" (G.U. n. 176 del 30/7/90, suppl. ord.).

E' stato inoltre effettuato uno studio sui cicli tecnologici di termodistruzione dei rifiuti solidi urbani in relazione al loro impatto sull'ambiente.

Ricerche afferenti al comparto "acqua". La problematica riguardante gli enterovirus negli ambienti idrici ha assunto notevole importanza a seguito del fatto che legislazioni riguardanti le acque potabili e le acque di balneazione ne hanno considerato la presenza, ai fini del giudizio sull'idoneità di queste acque, rispettivamente per la potabilità e per la balneabilità.

Sono stati condotti e completati diversi studi riguardanti il rilevamento di enterovirus in campioni di acqua di mare, in campioni di acque superficiali destinate alla pesca sportiva e in campioni di fanghi provenienti da impianti di depurazione di liquami domestici. I risultati delle ricerche condotte sulle acque mostrano presenza di enterovirus in percentuali piuttosto elevate nei campioni esaminati (il 50-70% dei campioni esaminati sono risultati positivi). Sono state condotte anche ricerche relative al rilevamento di enterovirus in colture algali di laboratorio infettate sperimentalmente per rilevare l'influenza delle alghe sulla sopravvivenza dei virus presenti nelle acque. I risultati indicano che le alghe interferiscono sull'infettività virale.

Nei riguardi della corrosione di metalli a contatto con acque di diversa natura, è stata dimostrata la corrosione batterica sulla base dell'aspetto morfologico del particolare tipo di incrostazione e per l'elevato numero di specie batteriche osservate microscopicamente. I microrganismi sono stati coltivati ed identificati con opportune standardizzazioni delle tecniche di rilevamento. I risultati mostrano presenza di batteri filamentosi del tipo *Sphaerotilus-Lepthothrix*, *Bacillus* sp., batteri aerobi tra cui *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Flavobacterium*, batteri solfato-riducenti, lieviti e funghi. E' stato condotto uno studio su batteri coinvolti in fenomeni di occlusione dei pozzi destinati al rifornimento di acqua potabile; sono stati rilevati batteri filamentosi come *Sphaerotilus natans* e *Attinomiceti*, nonché *Pseudomonas* e altri batteri come solfato-riducenti.

E' stata studiata la qualità igienica di molluschi e di organismi acquatici in relazione alla qualità dell'ambiente: i risultati dimostrano la diversa capacità di accumulo di microrganismi da parte di specie diverse anche in aree con lo stesso grado di contaminazione, in relazione con la diversa fisiologia delle specie esaminate.

Inoltre è stato osservato che i molluschi raschiatori hanno capacità di accumulo più limitata per quanto riguarda sia i parametri di origine fecale sia quelli di origine ambientale. Si è messo in evidenza che i fagi anti *E. coli* potrebbero essere validi indicatori della presenza di enterovirus.

Le analisi tossicologiche eseguite su serie di campioni di acqua raccolti in impianti di potabilizzazione sia industriali sia pilota hanno messo in evidenza il ripetersi di fioriture algali di Cianofitiche produttrici di tossine, la cui rimozione dalle acque è stata studiata con modifiche dei processi degli impianti atti a rimuovere le componenti tossiche; i risultati indicano la possibilità che, accanto a fenomeni di tossicità primaria, possa insorgere una tossicità secondaria dovuta ai processi di potabilizzazione stessi.

Ricerche afferenti al comparto "suolo". Per l'individuazione, localizzazione e caratterizzazione delle discariche di rifiuti solidi mediante telerilevamento è stata scelta una zona campione il cui territorio è stato sorvolato varie volte a bordo di elicotteri, eseguendo riprese fotografiche e con uno scanner termico. La ricerca ha permesso di mettere a punto un sistema rapido di indagine che fornisce una documentazione obiettiva della situazione riscontrata al suolo e tale da permettere la caratterizzazione degli impianti studiati nonché dei centri abitati che sorgono nei pressi di quasi tutti gli impianti esaminati.

E' stata messa a punto una metodologia di indagine che, usando immagini aeree riprese con pellicole fotografiche e con uno scanner termico, permette di individuare gli scarichi idrici onde consentire la predisposizione di un catasto. Le prime ricerche eseguite sono servite per effettuare un confronto tra le varie pellicole sul mercato impiegate in differenti situazioni operative ed ambientali ed hanno messo in luce le ampie possibilità del sistema proposto.

E' stata valutata la possibilità di rilascio nel suolo di microinquinanti contenuti nelle scorie

prodotte dall'incenerimento dei rifiuti solidi urbani per verificare la loro innocuità nell'eventuale utilizzazione come sottofondo stradale per il recupero di materie prime secondarie.

Si è proseguito lo studio degli accertamenti su campioni di rifiuti e suolo prelevati mediante perforazioni in alcune discariche utilizzate a suo tempo per lo smaltimento non controllato di rifiuti solidi urbani onde accertare se sia avvenuto un inquinamento del suolo e, in caso positivo, quali opere siano necessarie per il recupero dell'ambiente.

Ricerche afferenti al settore "rifiuti". E' stata studiata la metodica usata normalmente per la valutazione della biodegradazione delle sostanze organiche presenti in ambiente acquoso per la sua applicabilità nel campo delle plastiche smaltite come rifiuti; in alternativa sono state studiate nuove metodiche di valutazioni più confacenti al particolare materiale.

Nell'ambito del progetto RIRI (Rilevamento dei dati sulla produzione e smaltimento dei rifiuti), gli elaborati predisposti, comprendenti le schede per la raccolta dei dati relativi alla produzione e allo smaltimento dei rifiuti in relazione alla creazione di un catasto nazionale, sono stati utilizzati integralmente per l'emanazione di due Decreti Ministeriali (DM 22 settembre 1988, "Censimento dei rifiuti", ai sensi dell'art. 1, comma 2, del DL 9 settembre 1988, n. 397 recante disposizioni urgenti in materia di smaltimento dei rifiuti industriali; e DM 26 aprile 1989, "Istituzione del catasto nazionale dei rifiuti speciali").

Sempre nell'ambito di questo progetto è stato effettuato uno studio di fattibilità per la gestione di detto catasto, ed è stato dato avvio ad un sistema per la gestione dei dati relativi al censimento di tutti gli impianti di termodistruzione dei rifiuti. Tale censimento potrà quindi essere effettuato dalle regioni su supporto magnetico.

Ricerche sulla struttura della materia.

Fenomeni critici. L'attività si è svolta su quattro filoni principali:

1) Analisi dell'assorbimento a microonde non risonante che si osserva, con tecnica ESR, sui superconduttori ad alta temperatura critica.

2) Studio delle proprietà dielettriche dell'acqua legata a macromolecole modello in soluzione intorno al punto di separazione tra le fasi dispersa ed omogenea. Sono stati inoltre elaborati modelli per la determinazione dei parametri dielettrici di membrane biologiche da misure di conducibilità.

3) Elaborazione di un modello di collasso reticolare in metalli deuterati per il calcolo del "rate" di fusione nucleare.

4) Analisi dell'applicabilità del metodo del "simulated annealing" a stime di complessità computazionale nell'apprendimento di regole in reti neurali; studio di un modello di rete neurale adatto a descrivere l'elaborazione dell'informazione sensoriale nella corteccia pre-motoria.

Fisica nucleare teorica.

1) Proprietà dei sistemi di poche particelle interagenti. Si è esteso il nuovo metodo variazionale al sistema a 4 corpi.

2) Proprietà dei sistemi a molte particelle interagenti. E' stato completato il calcolo microscopico della funzione spettrale del nucleone nella materia nucleare infinita.

3) Interazioni di particelle d'energia intermedia con i nuclei. A partire dai valori sperimentali della funzione di "scaling" asintotica sono state ricavate le distribuzioni di impulso del nucleone per nuclei con $A > 3$ e per la materia nucleare, in sostanziale accordo con le distribuzioni ottenute dagli esperimenti in coincidenza e con quelle teoriche.

4) Diffusione profondamente anelastica di leptoni su nuclei. Sono stati studiati in maniera sistematica gli effetti delle componenti ad alto impulso e ad alta energia di rimozione dei nucleoni, sulle funzioni di struttura e di diffusione profondamente anelastica da: ^2H , ^3H , ^3He , ^4He , ^{12}C , ^{40}Ca e ^{56}Fe .

Struttura di acidi nucleici e nucleotidi. E' continuato lo studio della struttura di importanti biomolecole con tecniche di spettroscopia X ad alta risoluzione con radiazione di sincrotrone, determinando il sito di legame del rame nell'adenosin-5'-trifosfato (ATP) in soluzione.

E' stato evidenziato che il rame si lega, a seconda del pH, ai fosfati oppure all'adenina. Una sofisticata analisi degli spettri ha permesso di determinare simmetria del sito e distanze interatomiche nei due casi.

E' proseguito lo sviluppo, presso la "facility" di Frascati, di un sistema di rivelazione dei raggi X di fluorescenza che consentirà di studiare campioni in soluzione diluita.

Fisica nucleare e sperimentale. Le ricerche sulle proprietà dei nuclei atomici sono continuate con esperimenti condotti presso il Laboratorio Nazionale dell'INFN di Frascati e presso il Centro di Studi Nucleari di Saclay (Francia). In Italia si è utilizzato il fascio di fotoni polarizzati LADON per studiare la fotodisintegrazione dell'Helio-3; si è inoltre partecipato all'allestimento dei sistemi di "etichettatura" del fascio LADON, per aumentarne la definizione energetica, e del nuovo fascio "Jet Target" che permetterà di disporre a Frascati di un fascio di fotoni della energia massima di 1.200 MeV. Gli esperimenti condotti utilizzando il fascio di elettroni del laboratorio francese hanno fornito la misura delle funzioni di risposta dell'Helio-4 e Helio-3 e dell'Ossigeno-16. Questo ultimo esperimento è stato condotto utilizzando un bersaglio progettato e messo a punto nel Laboratorio di Fisica dell'ISS.

Fisica delle particelle elementari. Nella prima metà dell'anno l'attività è stata in gran parte dedicata sia alla messa a punto finale dei rivelatori (calorimetro adronico e calorimetro elettromagnetico a grande angolo-HPC) alla cui costruzione aveva partecipato l'ISS sia ai test finali dei moduli di elettronica che erano stati costruiti in sede per il "trigger" di primo livello del HPC e del modulo ZEUS. Nella seconda parte dell'anno l'attività del gruppo è stata in gran parte assorbita dallo studio dei primi eventi raccolti dalla collaborazione Delphi e molti di questi eventi sono stati

visti e studiati con i programmi di grafica elaborati dai ricercatori dell'ISS. Durante i periodi di presa dati, da settembre a dicembre, sono stati raccolti circa 13.000 eventi di $e+e-Z^0$ che hanno permesso di mettere un limite al numero di famiglie di neutrini esistenti e, di conseguenza, al numero di leptoni esistenti. Questo risultato ha richiesto un grosso sforzo di analisi dati che è stato fatto sia in sede sia al CERN.

Controlli elettronici di comunicazione su fibra ottica. STARNET prevede la progettazione e la realizzazione di un modello di rete metropolitana, definita come una rete ad altissima velocità (superiore a 100 Mbit/s) e dimensioni dell'ordine di quelle di una città (circa 50 km), che permetta l'interconnessione di singoli calcolatori capaci di gestire elevate velocità di input/output e/o reti locali collegate attraverso "bridges" progettati *ad hoc*.

L'esperimento prevede l'utilizzo di fibre ottiche come mezzo trasmissivo e la realizzazione in hardware e/o software, con l'aiuto di processori speciali, del protocollo base di comunicazione.

Nell'anno 1989 l'attività è stata orientata alla progettazione del secondo prototipo di controllore di stella e al prototipo di stazione, utilizzando "gatearrays" programmabili (software della Xilinx). Sono stati studiati e simulati i diversi blocchi funzionali e definite le specifiche dei protocolli di comunicazione.

Ricerche varie. Una ricerca è stata finalizzata allo studio delle influenze climatiche e sociali sul comportamento alimentare di macachi (*Macaca fascicularis*). L'analisi preliminare dei dati rivela un'influenza marcata della temperatura ambientale, dell'ora del giorno e del rango di dominanza sulle attività conflittuali.

Un'altra ricerca, iniziata nel 1989, ha evidenziato la marcata embriotossicità del bistributilstagnossido (TBTO) in topi esposti *in utero*. Tale fenomeno sembra essere imputabile ad una interferenza del tossico con la funzionalità placentare.

In relazione alla validazione dei test *in vitro*, sono state distribuite dalla CEE 21 sostanze con diverso potere irritante a vari gruppi sia italiani che europei, con lo scopo di verificare la possibilità di sostituire il Draize test con metodi *in vitro*. E' stata utilizzata una linea cellulare a vita continua (Hep-2) e come indici di tossicità sono stati presi in considerazione la vitalità, il rilascio di LDH e le variazioni di fosfatasi acida totale. I risultati ottenuti dai vari gruppi sono stati discussi a Lussemburgo in ottobre di quest'anno e saranno prossimamente pubblicati in un rapporto CEE. Sempre in relazione al problema della validazione del test *in vitro* sono state saggiate sulla linea cellulare Hep-2 e, prendendo in considerazione i parametri del lavoro precedente, 20 sostanze di natura sconosciuta. Il FRAME infatti ha inviato i composti segnandoli con un codice ed indicandoci soltanto le concentrazioni da utilizzare. Si è tenuto all'ISS dal 17 novembre 1989 il "II Corso teorico-pratico sull'utilizzazione delle colture cellulari in tossicologia".

Un'altra ricerca, coordinata dal WHO, ha portato alla conoscenza dei livelli di contaminazione da PCDD e PCDF del latte materno in vari paesi europei. E' stato quindi possibile effettuare una

stima del rischio associato all'allattamento materno. Questo è risultato ancora consigliabile per l'alimentazione dei primi mesi di vita del bambino.

E' stato redatto un rapporto, basato su dati di letteratura, utilizzato dal Ministero dell'Ambiente come base di provvedimenti legislativi; i risultati preliminari del successivo studio sperimentale indicano una notevole differenza qualitativa tra i materiali particolati emessi da benzine con e senza piombo, per quanto riguarda la mutagenicità nel test di Ames.

E' stata effettuata un'indagine analitica tramite GC, GC-MS su campioni di fluidi dielettrici a base di PCB provenienti da apparecchiature elettriche utilizzate dalle FS, allo scopo di mettere in correlazione il contenuto di inquinanti supertossici presenti nei fluidi con la storia pregressa degli stessi. Sono stati esaminati campioni di fluidi di riempimento di trasformatori e condensatori incidentati (esplosioni, incendi) al fine di caratterizzare qualitativamente e quantitativamente la conversione di PCB in PCDD e PCDF. In questo ambito sono collocate le indagini analitiche effettuate in seguito allo sversamento di PCB sulla SS 16 bis in provincia di Bari (dicembre 1988).

Infine, sono state effettuate due sperimentazioni di tossicologia prenatale, usando un aminoglicoside come possibile modello di nefrotossicità *in utero*, che hanno fornito numerosi dati tuttora in corso di elaborazione.

Publicazioni

Sottoprogetto 1:

Camoni, I. (1989). Aspetti sanitari relativi all'applicazione dei disinfestanti chimici. In: *Entomologia urbana e sanità ambientale*. A cura di G. Domenichini e A. Crovetto. Torino, UTET. pp. 214-220.

Camoni, I. (1989). I pesticidi. Da problema professionale a problema di sanità pubblica. In: *Igiene dell'ambiente e del territorio*. A cura di G. Gilli. Torino, C.G. Edizioni Medico Scientifiche. pp. 543-570.

Camoni, I. (1989). Tecniche analitiche per la determinazione di contaminanti. Normative in Italia e all'estero sui residui di pesticidi. In: *Agricoltura: qualità dell'ambiente e dei prodotti. Applicazione delle tecniche enzimatiche ed immuno-enzimatiche in diagnostica agro-alimentare e ambientale*. Castelfranco Veneto, Ente di Sviluppo Agricolo del Veneto. pp. 1-6.

Camoni, I., Citti, P., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Bersacchi, M., Gabriele, M. (1989). Archiviazione dei dati sui residui di pesticidi negli alimenti prodotti nell'ambito della vigilanza di legge. In: *Atti del 7. Simposio "Chimica degli antiparassitari. Agricoltura e informatica"*. Piacenza, 8-9 giugno 1989. Lucca, Edizioni G. Biagini. pp. 31-37.

Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Bersacchi, M., Citti, P. (1989). Pesticide residue control in the years 1983-1985. *Biomed. Environ. Sci.*, 2, 287-294.

Di Muccio, A., Dommarco, R., Gambetti, L., Rizzica, M., Ausili, A., Santilio, A., Vergori, F. (1989). Solid-matrix extraction and clean up techniques for pesticide residue determination in fatty extracts. 11. International symposium on: "Microchemical techniques". Wiesbaden (Federal Republic of Germany), August 28 - September 1, 1989. *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 334, 659-660.

Leoni, V., Camoni, I., Puccetti, G., Di Muccio, A., Fabiani, L. (1989). Una stima della dose di pesticidi clorurati assunta quotidianamente dalla popolazione italiana (1978-1984). *Ann. Ig. Med. Prev. Com.*, 1, 433-445.

Meneguz, A., Bisso, G.M., Michalek, H. (1989). Alterations in the distribution of cholinesterase molecular forms in maternal and fetal brain following diisopropyl fluorophosphate treatment of pregnant rats. *Neurochem. Res.*, 14(3), 285-291.

Petrelli, G. (1989). Archivio dei fitofarmaci. Potenzialità e sviluppo. In: *Igiene dell'ambiente e del territorio*. Torino, C.G. Edizioni Medico Scientifiche. pp. 489-510.

Petrelli, G., Verdecchia, A., Valente, F. (1989). Problematiche relative alla identificazione di una popolazione agricola ed alla conduzione di uno studio di mortalità. In: *Atti del 52. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. Palermo, 28 settembre - 1 ottobre 1989. pp. 833-837.

Sottoprogetto 2:

Ballanti, P., Mocetti, P., Della Rocca, C., Bonucci, E., Costantini, S., Giordano, R., Ioppolo, A., Mantovani, A. (1989). Experimental aluminium intoxication and parathormone: effects on the mineralization process. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15, 233-240.

Canavese, C., Pacitti, A., Salomone, M., Mangiarotti, G., Thea, A., Gurioli, L., Segoloni, G.P., Cadario, A., Portigliatti, M., Costantini, S., Giordano, R., Vercellone, A. (1989). Prevenzione e terapia della patologia da accumulo di alluminio: risultati a lungo termine. In: *Nefrologia, dialisi, trapianto*. Milano, Wichtig Editore. pp. 481-485.

Canavese, C., Pacitti, A., Segoloni, G., Thea, A., D'Amicone, M., Stratta, P., Rossi, P., Sabbioni, E., Pietra, R., Costantini, S., Giordano, R., Ballanti, P., Mocetti, P., Luda, E., Bugiani, O. (1989). Clinical and histological results of long-term management of aluminium overloading in uraemic patients with desferrioxamine. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 3, 17-23.

Canavese, C., Thea, A., Pacitti, A., Salomone, M., Mangiarotti, G., Segoloni, G., Stratta, P., Gurioli, L., Costantini, S., Giordano, R., Vercellone, A. (1989). Prevention and treatment of aluminium overload in uremic patients: long-term results. *Clin. Nephrol.*, 31(4), 169-174.

Caroli, S. (1989). Low-pressure discharges. In: *Sample introduction in atomic spectroscopy*. J. Sneddon (Ed.). Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V.

Caroli, S. (1989). Spettroscopia di assorbimento atomico: uno sguardo al futuro. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Pavia, Casa Editrice Cortina.

Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F., La Torre, F., Dominici, C., Castello, M.A. (1989). Clinical, analytical and pharmacokinetic aspects in cancer chemotherapy with platinum coordination compounds. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 487-498.

Caroli, S., La Torre, F., Alimonti, A., Petrucci, F., Dominici, C. (1989). Il potenziale analitico della tecnica combinata HPLC/ICP-AES (Spettrometria di emissione atomica a plasma induttivo). In: *Giornate di studio "Cromatografia, aspetti innovativi"*. Milano, 20-21 novembre 1989. Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. Patrocinio dell'Istituto Superiore di Sanità. pp. 78-84.

Coen, G., Mazzaferro, S., Costantini, S., Ballanti, P., Carnieri, M.P., Giordano, R., Smacchi, A., Sardella, D., Bonori, E., Taggi, F. (1989). Bone aluminium content in predialysis chronic renal failure and its relation with secondary hyperparathyroidism and 1,25 (OH)₂ D₃ treatment. *Miner. Electrolyte Metab.*, 15, 295-302.

- Costantini, S., Giordano, R., Ioppolo, A., Mantovani, A., Ballanti, P., Mocetti, P., Bonucci, E. (1989). Distribution of aluminium following intraperitoneal injection of aluminium lactate in the rat. *Pharmacol. Toxicol.*, 64, 47-50.
- Costantini, S., Giordano, R., Vernillo, I., Piccioni, A., Zapponi, G.A. (1989). Predictive value of serum aluminium levels for bone accumulation in hemodialyzed patients. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 457-462.
- Di Filippo, F., Giannarelli, D., Citro, G., Caroli, S., Petrucci, F., Alimonti, A., Graziano, F., Cavaliere, F., Calabrò, A.M., Carlini, S., Cavaliere, F. (1989). Hyperthermic perfusion with cisplatin: standardization of treatment parameters. *Reg. Cancer. Treat.*, 2, 131-136.
- Dominici, C., Petrucci, F., Caroli, S., Alimonti, A., Clerico, A., Castello, M. (1989). A pharmacokinetic study of high-dose continuous infusion cisplatin in children with solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 7(1), 100-107.
- Giangrande, A., Allaria, P., Castiglioni P., Costantini, S., (1989). Contenuto minerale osseo nell'uremico. In: *Nefrologia, dialisi, trapianto*. Milano, Wichtig Editore. pp. 279-282.
- Giordano, R., Ioppolo, A., Ciaralli, L., Rubbiani, M., Vernillo, I., Costantini, S. (1989). Aluminium removal after chronic intoxication in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 63(1), 119-127.
- Gramiccioni, L. (1989). Contaminazioni nel confezionamento: la linea d'ombra. *Imballaggio*, 2(369), 67-69.
- Gramiccioni, L. (1989). Materie plastiche per alimenti. Nota I: liste positive. *Tec. Imballaggio*, 5(5), 353-354.
- Gramiccioni, L. (1989). Residues from packaging material. In: *Food safety: new methods for research and control*. Proceedings of the International symposium. Milan, November 22-23, 1988. E. De Paoli, C.L. Galli, P. Restani (Eds). pp. 115-120.
- Gramiccioni, L., Arena, C., Milana, M.R. (1989). Le materie plastiche e il materiale elastomero nella Farmacopea. *Pro-Pharmacopea*, 7/9(3), 41-43.
- Gramiccioni, L., Milana, M.R., Maggio, A., Feliciani, R., Gesumundo, C. (1989). An experimental study of residual chemicals in elastomeric stoppers for injectables: a MS/GC survey and a headspace/GC purity test. *Chromatographia*, 28(11/12), 545-550.
- Gramiccioni, L., Milana, M.R., Maggio, A., Feliciani, R., Gesumundo, C. Multiple headspace extraction gaschromatography for determination of volatiles in solid samples. In: *Atti del 3. Convegno su recenti sviluppi e applicazioni nell'analisi farmaceutica*. Roma, 29 novembre - 1 dicembre 1989. Roma, Università degli Studi "La Sapienza". pp. 48-50.
- Gramiccioni, L., Milana, M.R., Romagnoli, M., Marcoaldi, R. (1989). Film in PVC estensibili a contatto con la carne. *Tec. Imballaggio*, 9(9), 639-642.
- Mazzaferro, S., Ballanti, P., Bondati, F., Costantini, S., Giordano, R., Sardella, D., Smacchi, A., Bonucci, E., Cinotti, G.A., Coen, G. (1989). Contenuto di alluminio osseo nella insufficienza renale cronica predialitica ed effetti della terapia con 1,25(OH)2D3. In: *Nefrologia, dialisi, trapianto*. Milano. Wichtig Editore. pp. 271-273.
- Morisi, G., Patriarca, M. (1989). Il controllo di qualità in tossicologia ambientale. In: *Tossicologia e prevenzione nei luoghi di lavoro*. Regione Toscana, Giunta Regionale. (Ti con erre sicurezza sociale, 8). pp. 65-77.
- Morisi, G., Patriarca, M., Carrieri, M.P., Fondi, G., Taggi, F. (1989). Lead exposure: assessment of the risk for the general Italian population. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 423-436.
- Morisi, G., Patriarca, M., Marano, G., Giampaoli, S., Taggi, F. (1989). Age and sex specific reference serum selenium levels estimated for the Italian population. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3) 393-404.

Morisi, G., Patriarca, M., Taggi, F. (1989). Comparable laboratory performances in the analysis of lead in control samples and in fresh human blood. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 417-422.

Morisi, G., Patriarca, M., Taggi, F. (1989). Evaluation of the performance of Italian laboratories in the determination of cadmium levels in blood. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 449-456.

Morisi, G., Patriarca, M., Taggi, F. (1989). The interlaboratorial quality assurance program for blood lead determination. An evaluation of methods and results. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 405-416.

Quaglia, M.G., Melchiorre, P., Mazzeo, A., Di Marzio, S., Milana, M.R., Gramiccioni, L. (1989). Residual solvents research on pharmaceuticals by GC/MS. In: *Advances in mass spectrometry*. Bordeaux (France), August 29 - September 2, 1988. London, Heyden & Son. pp. 1498-1499.

Senofonte, O., Violante, N., Falasca, O., Caroli, S. (1989). Solid sample investigation by means of a novel version of the microwave-coupled hollow cathode discharge (MW-HCD)*. *Acta Chim. Hung.*, 126, 317-324.

Sottoprogetto 3:

Abritti, G., Angotzi, G., Ariano, E., Bellisai, M.S., Bernardini, P., Cavone, D., Comba, P., Musti, M., Muzi, G., Settimi, L. (1989). La diagnosi in medicina del lavoro oggi: patologia cronica da pesticidi. Metodologie di studio per la sorveglianza sanitaria sul territorio. In: *Atti del 52. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. Palermo, 28 settembre - 1 ottobre 1989. Vol. 1, pp. 527-551.

Belli, S., Comba, P., Germani, D., Grignoli, M., Lagorio, S., Paganoni, R., Ronchin, M. (1989). Studio di mortalità dei minatori di piombo e zinco della Val Seriana. *Med Lav.*, 80(6), 467-478.

Bracci, C., Comba, P., Pirastu, R. (1989). Tumori professionali: per la costruzione di un sistema di osservazione. *Omnibus*, 3, 29-38.

Comba, P., Iannarilli, R. (1989). Tumori dei tessuti molli da erbicidi: contributi epidemiologici. In: *I tumori dei tessuti molli e delle ossa*. Bologna, Monduzzi Editore. pp. 21-28.

Franzinelli, A., Gori, R., Levante, G., Belli, S., Comba, P., Sartorelli, E. (1989). Respiratory disorders and lung function impairment in pyrite miners. *Med. Lav.*, 80(6), 479-488.

Sottoprogetto 4:

Paoletti, L., Eibenschütz, L., Cassano, A.M., Falchi, M., Batisti, D., Ciallella, C., Donelli, G. (1989). Mineral fibres and dusts in lungs of subjects living in an urban environment. In: *Non-occupational exposure to mineral fibres*. J. Bignon *et al.* (Eds). Lyon, International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publication, 90). pp. 354-360.

Paoletti, L., Falchi, M., Batisti, D., Donelli, G., Carrieri, M.P., Petrelli, M.G., Ciallella, C. (1989). Inquinamento ambientale e carico polmonare di inquinanti. Studio parallelo per la valutazione dell'esposizione di residenti in area urbana. *Ambiente Risorse Salute*, 9, 29-33.

Petrelli, G., Menniti-Ippolito, F., Taroni, F., Raschetti, R., Magarotto, G. (1989). A retrospective cohort mortality study on workers of two thermoelectric power plants: fourteen years follow-up results. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(1), 87-89.

Sottoprogetto 5:

Aquilina, G., Zijno, A., Moscufo, N., Dogliotti, E., Bignami, M. (1989). Tolerance to methylnitrosourea-induced DNA damage is associated with 6-thioguanine resistance in CHO cells. *Carcinogenesis*, 10(7), 1219-1223.

- Benigni, R. (1989). Analysis of the National Toxicology Program data on *in vitro* genetic toxicity tests using multivariate statistical methods. *Mutagenesis*, 4(6), 412-419.
- Benigni, R. (1989). A bootstrap analysis of four *in vitro* short-term test performances. *Mutat. Res.*, 216, 127-135.
- Benigni, R. (1989). Short-term tests, genotoxicity and carcinogenicity in light of a multivariate statistical exploration. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 573-576.
- Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1989). Interrelationships among carcinogenicity, mutagenicity, acute toxicity and chemical structure in a genotoxicity data base. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 27, 1-20.
- Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1989). Quantitative structure-activity relationships: principles, and applications to mutagenicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.*, 221, 197-216.
- Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1989). Structure-activity studies of chemical carcinogens in non congeneric sets of compounds. In: *QSAR: Quantitative structure-activity relationships in drug design*. Proceedings of the 7. European symposium on QSAR. Interlaken (Switzerland), September 5-9, 1988. J.L. Fauchère (Ed.). New York, Alan R. Liss. pp. 349-352.
- Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1989). Structure-activity studies of chemical carcinogens: use of an electrophilic reactivity parameter in a new QSAR model. *Carcinogenesis*, 10(1), 55-61.
- Benigni, R., Pellizzone, G., Giuliani, A. (1989). Comparison of different computerized classification methods for predicting carcinogenicity from short-term test results. *J. Toxicol. Environ. Health*, 28, 427-444.
- Bignami, M., Aquilina, G., Zijno, A., Frosina, G., Abbondandolo, A., Dogliotti, E. (1989). DNA repair of alkylation damage and its relevance to mutation fixation in mammalian cells. In: *DNA damage and repair*. A. Castellani (Ed.). New York, Plenum Press. pp. 87-95.
- Bignami, M., Dogliotti, E., Aquilina, G., Zijno, A., Wild, C.P., Montesano, R. (1989). O⁶-methyltransferase-deficient and -proficient CHO cells differ in their responses to ethyl- and methyl-nitrosourea-induced DNA alkylation. *Carcinogenesis*, 10(7), 1329-1332.
- Börzsönyi, M., Carere, A. (1989). Round table. Methods for assessing human exposure to and/or biological effects of genotoxic agents. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 611-612.
- Carere, A. (1989). Regulatory aspects of chemical mutagenesis in Italy and in the European Community. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 605-610.
- Crebelli, R. (1989). *Aspergillus nidulans* as a test organism for the detection of chemically-induced mitotic crossing-over and chromosome malsegregation. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 563-568.
- Crebelli, R. (1989). Caratteristiche chimiche e mutagene del particolato atmosferico di Roma. In: *Inquinamento atmosferico. Tutela della qualità dell'aria*. A cura di A. Frigerio. Milano, Centro Scientifico Internazionale. pp. 409-414.
- Crebelli, R. (1989). Monitoring of urban air pollution by mutagenicity assays. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 591-594.
- Crebelli, R., Carere, A. (1989). Genetic toxicology of 1,1,2-trichloroethylene. *Mutat. Res.*, 221, 11-37.
- Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1989). A comparative study on ethanol and acetaldehyde as inducers of chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutat. Res.*, 215, 187-195.

Dogliotti, E., Bignami, M. (1989). Quantitative evaluation of genotoxic effects by molecular dosimetry. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 541-544.

Dogliotti, E., Ellison, K., Palombo, F., Essigmann, J. (1989). A shuttle vector for investigating the molecular mechanisms of mutagenesis in mammalian cells in culture. In: *DNA damage and repair*, A. Castellani (Ed.). New York, Plenum Press. pp. 205-210.

Ellison, K.S., Dogliotti, E., Connors, T.D., Basu, A.K., Essigmann, J.M. (1989). Site-specific mutagenesis by O⁶-alkylguanines located in the chromosomes of mammalian cells: Influence of the mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 86, 8620-8624.

Ellison, K.S., Dogliotti, E., Essigmann, J.M. (1989). Construction of a shuttle vector containing a single O⁶-methylguanine: A probe for mutagenesis in mammalian cells. *Mutat. Res.*, 220, 93-100.

Palombo, F., Calcagnile, A., Dogliotti, E. (1989). Molecular approaches to the study of chemical mutagenesis. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 557-562.

Palombo, F., Dogliotti, E. (1989). Construction of an EBV-derived shuttle vector for studying the influence of transcription on mutagenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1009, 251-256.

Rosa, S., Bignami, M. (1989). The use of *in vitro* assays for neoplastic transformation and tumor promotion. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(4), 545-548.

Vitelli, A., Di Muccio, A., Calcagnile, A., Zapponi, G.A., Bignami, M., Dogliotti, E. (1989). The origin of DNA single strand breaks induced by ethylating agents in mammalian cells. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(1), 51-56.

Zapponi, G.A., Loizzo, A., Valente, P. (1989). Carcinogenic risk assessment: some comparisons between risk estimates derived from human and animal data. *Exp. Pathol.*, 37, 210-218.

Sottoprogetto 6:

Clementi, S., Bonelli, D., Cruciani, G., Skagerberg, B., Ebert, C., Linda, P., Cesareo, D., Tosato, M.L. (1989). Chemometric strategy in drug design. *Chim. Oggi*, 7(6), 19-22.

Clementi, S., Cruciani, G., Cesareo, D., Tosato, M.L. (1989). Comparison of chemometric methods in toxicology. *Chim. Oggi*, 7(3), 57-61.

Jonsson, J., Eriksson, L., Sjöström, M., Wold, S., Tosato, M.L. (1989). A strategy for ranking environmentally occurring chemicals. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 5, 169-186.

Malorni, W., Formisano, G., Donelli, G. (1989). Morphologic changes induced *in vitro* by 2,5 hexanedione. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 25(1), 82-90.

Malorni, W., Iosi, F., Formisano, G., Arancia, G. (1989). Cytoskeletal changes induced *in vitro* by 2,5-hexanedione: An immunocytochemical study. *Exp. Mol. Pathol.*, 50, 50-68.

Skagerberg, B., Clementi, S., Sjöström, M., Tosato, M.L., Wold, S. (1989). Principal properties of aromatic substituents. In: *QSAR: Quantitative structure-activity relationships in drug design*. Proceedings of the 7. European symposium on QSAR. Interlaken (Switzerland), September 5-9, 1988. J.L. Fauchère (Ed.). New York, Alan R. Liss. pp. 127-130.

Stammati, A., Trucchi, D., Zampaglioni, F., Macrì, A., Zucco, F. (1988/1989). Cytotoxic effects of furazolidone on two cell lines. *In Vitro Toxicol.*, 2(4), 279-286.

Tosato, M.L., Cesareo, D., Marchini, S., Passerini, L., Pino, A., Cruciani, G., Clementi, S. (1989). QSARs and pesticides design. In: *QSAR: Quantitative structure-activity relationships in drug design*. Proceedings of the 7. European symposium on QSAR. Interlaken (Switzerland), September 5-9, 1988. J.L. Fauchère (Ed.). New York, Alan R. Liss. pp. 417-420.

Tosato, M.L., Marchini, S., Loprieno, N., Clementi, S., Cruciani, G. (1989). Application of the PLS method to develop quantitative predictive models in toxicology and ecotoxicology. *Chim. Oggi*, 7(11), 25-29.

Tosato, M.L., Marchini, S., Passerini, L., Pino, A. (1989). Position paper n. 1. The state of art in QSAR. In: *1. European conference on ecotoxicology*. Workshop on: "quantitative structure activity relationship - QSAR/SAR". Proceedings of a SECOTOX regional conference on: "Testing, prediction and validation of pathways, fate and effects of chemicals in the environment". Copenhagen (Denmark), October 17-19, 1988. H. Løkke, H. Tyle, F. Bro-Rasmussen (Eds). Lyngby, The Technical University of Denmark. pp. 492-495.

Sottoprogetto 7:

Bontempelli, E., Ciccarelli, C., Incocciati, C., Marconi, A., Munafò, E., Salvi, R. (1989). Norme tecniche per lo smaltimento dei rifiuti contenenti amianto. *Notizie CEDAF*, N. 5 (Suppl.). Centro Documentazione Amianto e Materiali Fibrosi (CEDAF). Roma, CONMARK Ed. pp. 1-35.

D'Orsi, F., Marconi, A. (1989). Materiali contenenti amianto negli edifici: proposta di una procedura d'ispezione. Assessorato alla Sanità, Igiene e Ambiente. F. Covarini, F. D'Orsi (Eds). Roma, Regione Lazio. pp. 31-46.

Incocciati, C., Marconi, A. (1989). L'amianto nelle abitazioni. *Notizie CEDAF*, N. 6 (Suppl.). Centro Documentazione Amianto e Materiali Fibrosi (CEDAF). Roma, CONMARK Ed. pp. 1-13.

Marconi, A. (1989). Attuali evidenze scientifiche sul rischio derivante dall'uso di fibre minerali e non, naturali e artificiali. *G. Ig. Ind.*, 14(4), 27-44.

Marconi, A. (1989). Guida metodologica. Diagnosi e trattamento dei materiali friabili a base di amianto. *Notizie CEDAF*, N. 8 (Suppl.). Centro Documentazione Amianto e Materiali Fibrosi (CEDAF). Roma, CONMARK Ed. pp. 1-35.

Marconi, A., Altieri, A., Pignani, M. (1989). Campionamento e analisi dei materiali contenenti amianto. Assessorato alla Sanità, Igiene e Ambiente. F. Covarini, F. D'Orsi (Eds). Roma, Regione Lazio. pp. 47-62.

Marconi, A., Cecchetti, G., Barbieri, M. (1989). Airborne mineral fibre concentrations in an urban area near an asbestos cement plant. In: *Non-occupational exposure to mineral fibres*. J. Bignon, J. Peto, R. Saracci (Eds). Lyon, International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publications, 90). pp. 336-346.

Marconi, A., Ciccarelli, C., Incocciati, C. (1989). Lo smaltimento dei rifiuti di amianto in Italia: un problema da risolvere. In: *Proceedings of the 5. International conference on "Solid sludges and residual materials: Characterization, technology, management, public policy"*. Rome, April 26-29, 1989. pp. 389-405.

Marconi, A., Puledda, S., Di Marzio, A., D'Orsi, F., Fichera, R., Marinetti, S., Ciccarelli, C. (1989). Rimozione di materiali contenenti amianto da strutture edilizie. Esperienze in una zona di Roma. *G. Ig. Ind.*, 14(4), 207-217.

Marconi, A., Sperduto, B., Ciccarelli, C. (1989). Campionamento e analisi delle fibre aerodisperse negli edifici contenenti amianto. Assessorato alla Sanità, Igiene e Ambiente. F. Covarini, F. D'Orsi (Eds). Roma, Regione Lazio. pp. 63-72.

Puledda, S., Marconi, A. (1989). Quantitative x-ray diffraction analysis of four types of amphibolic asbestos by the silver membrane filter method. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **36**, 209-220.

Sottoprogetto 8:

Barone, F., Belli, M., Pazzaglia, S., Saporà, O., Tabocchini, M.A. (1989). Radiation damage and chromatin structure. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **25**(1), 59-68.

Bartolotta, A., Fabrizi, F.R., Pugliani, L. (1989). ISS-BIPM intercomparison between exposure primary standards in the soft X-ray region (10 to 50 kV). *Phys. Med.*, **3/4**, 185-192.

Bartolotta, A., Onori, S., Pantaloni, M. (1989). Intercalibrazione dei metodi dosimetrici utilizzati presso gli impianti di irraggiamento industriale in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **25**(2), 319-326.

Bartolotta, A., Onori, S., Pantaloni, M. (1989). Intercomparison of the dosimetric system used in industrial irradiation plants in Italy. *Appl. Radiat. Isot.*, **40**, 1003-1007.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Finotto, S., Moschini, G., Saporà, O., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1989). RBE-LET relationship of low-energy protons: implications for radiation protection. In: *Radiation protection advances in Yugoslavia and Italy*. Proceedings of the Italian-Yugoslav symposium. Udine (Italy), June 22-24, 1988. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 63-66.

Belli, M., Cherubini, R., Finotto, S., Moschini, G., Saporà, O., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1989). RBE-LET relationship for the survival of V79 cells irradiated with low energy protons. *Int. J. Radiat. Biol.*, **55**(1), 93-104.

Belli, M., Vischetti, M. (1989). A quick and simple routine method for I-131 detection in fluid samples. In: *Radiation protection advances in Yugoslavia and Italy*. Proceedings of the Italian-Yugoslav symposium. Udine (Italy), June 22-24, 1988. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 329-332.

Beneventi, S., Gobbi, G., Leogrande, M.P., Raymondi, C., Ricci, S., Salvadori, P., Fabrizi, F.R., Onori, S., Petetti, E. (1989). Alanine-based dosimetry as a valuable technique in hyperfractionated TBI. In: *Fisica e radioterapia*. Atti del Convegno. Perugia, 20-21 aprile 1989. G. Gobbi, P. Latini (Eds). pp. 309-316.

Bochicchio, F. (1989). Tutto bene in casa? Il problema del radon nelle abitazioni. *Qualenergia*, **27/28**, 45-52.

Bochicchio, F., Risica, S. (1989). Active radon and radon daughter monitors. In: *Workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, et al. (Eds). Vienna, IAEA. pp. 119-131.

Calicchia, A., Mazzei, F., Indovina, P.L., Dobici, F., Paganini Fioratti, M. (1989). Patient exposure from diagnostic and dental X-ray examination. *Phys. Med.*, **5**(4), Suppl. n.1, 115-120.

Campos Venuti, G. (1989). Intervento al convegno. In: *Aspetti di radioprotezione nelle stazioni termali*. Convegno italo-austriaco. Merano, 6-7 marzo 1986. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 185-191.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1989). The behaviour of radon in indoor air and possible strategies for controlling indoor pollution. *Il Nuovo Saggiatore*, **6**, 16-23.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1989). Environmental radioactivity monitoring networks: Italian experiences. In: *Workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, et al. (Eds). Vienna, IAEA. pp. 21-34.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1989). National survey of natural radiation indoors: sampling strategy. In: *Workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, et al. (Eds). Vienna, IAEA. pp. 91-103.

Coninckx, F., Schönbacher, H., Bartolotta, A., Onori, S., Rosati, A. (1989). Alanine dosimetry as the reference dosimetric system in accelerator radiation environments. *Appl. Radiat. Isot.*, 40, 977-983.

Indovina, P.L., Benassi, M., Giacco, G.C., Primavera, A., Rosati, A. (1989). *In vivo* ESR dosimetry in total body irradiation. *Strahlenther. Onkol.*, 165, 611-616.

Parasassi, T., Conti, F., Gratton, E., Saporà, O. (1989). Variation of 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene lifetime distributions in differentiating proerythroblasts. A phase and modulation fluorometry study. In: *Fluorescent biomolecules. Methodologies and applications*. D.M. Jameson, G.D. Reinhart (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. pp. 442-445.

Rimondi, O., Gambaccini, M., Marziani, M., Candini, G.C., Indovina, P.L., Toti, A., De Guglielmo, C., Calicchia, A. (1989). Quality assurance in mammography results of the DQM programme. *Phys. Med.*, 5(4), Suppl. n.1, 143-148.

Rogani, A., Tabet, E. (1989). Pianificazione per emergenze nucleari: oltre gli incidenti di progetto. In: *Atti del 25. Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP)*. Monteporzio Catone, 14-16 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 93-101.

Saporà, O. (1989). X-rays induced double strand breaks: damage distribution and measurement. In: *DNA damage and repair*. A. Castellani (Ed.). New York, Plenum Publishing Corporation. pp. 359-372.

Saporà, O., Serpietri, L.A., Pagani, E., Maggi, A., Quintiliani, M. (1989). The role of thiols in lethal and mutational radiation damage. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(1), 115-122.

Scarpa, S., Saporà, O., Tabocchini, M.A., Di Renzo, L., Bigioni, M., Pazzaglia, S., Palitti, F., Carotti, D., Strom, R. (1989). Effect of X-rays on the differentiation of L5 myoblast cell line. *Ital. J. Biochem.*, 38(4), 263-265.

Tabocchini, M.A., Little, J.B., Liber, H.L. (1989). Mutation induction in human lymphoblasts after protracted exposure to low doses of tritiated water. In: *Low dose radiation: biological bases of risk assessment*. K.F. Baverstock, J.W. Stather (Eds). London, Taylor & Francis. pp. 439-445.

Sottoprogetto 9:

Grandolfo, M. (1989). Hazard potential of non ionizing radiation and protection. In: *Radiation protection advances in Yugoslavia and Italy*. Proceedings of the Italian-Yugoslav Symposium. Udine (Italy), June 22-24, 1988. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 449-455.

Grandolfo, M. (1989). Limits of exposure to radiofrequency electromagnetic fields recommended by the international non-ionizing radiation committee of IRPA. *Alta Frequenza*, 58(4), 411-414.

Grandolfo, M., Mild, K.H. (1989). Worldwide public and occupational radiofrequency and microwave protection guides. In: *Electromagnetic biointeraction*. G. Franceschetti, et al. (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. pp. 99-134.

Grandolfo, M., Vecchia, P. (1989). Existing safety standards for high voltage transmission lines. In: *Electromagnetic biointeraction*. G. Franceschetti, et al. (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. pp. 153-173.

Mariutti, G. (1989). Principles of protection in the cosmetic use of ultraviolet radiation. In: *Radiation protection advances in Yugoslavia and Italy*. Proceedings of the Italian-Yugoslav Symposium. Udine (Italy), June 22-24, 1988. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 457-460.

Matzeu, M. (1989). Problemi sanitari connessi ad esposizioni a radiazione ultravioletta. In: *Atti del 25. Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP)*. Monteporzio Catone, 14-16 ottobre 1987. Roma, ENEA Serie Simposi. pp. 69-78.

Matzeu, M., Mazzei, F., Minoprio, A. (1989). Photosensitization of DNA to UV radiation by Co^{2+} ions. *Studia Biophys.* 131(3), 177-184.

Sottoprogetto 10:

Mallozzi, C., Scorza, G., Frontali, N., Minetti, M. (1989). 2,5-Hexanedione modifies skeletal proteins of the red blood cells and increases the binding of hemoglobin to the membrane. *Biochem. Pharmacol.*, 38(16), 2703-2711.

Sottoprogetto 11:

Berlincioni, M., Di Domenico, A., Fanelli, R., Palma, S., Zapponi, G. (1989). Detection of polychlorodibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in soil samples. *Chemosphere*, 19(1/6), 501-506.

Cerlesi, S., Di Domenico, A., Ratti, S. (1989). Recovery yields of early analytical procedures to detect 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) in soil samples at Seveso, Italy. *Chemosphere*, 18(1/6), 989-1003.

Cerlesi, S., Di Domenico, A., Ratti, S. (1989). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) persistence in the Seveso (Milan, Italy) soil. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 18, 149-164.

De Felip, E., Di Domenico, A., Volpi, F. (1989). Gas chromatographic-mass spectrometric method to assess residues of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid in human urine. *J. Chromatogr.*, 489, 404-410.

Di Domenico, A., La Rocca, C., Lintas, C., Turrio Baldassarri, L. (1989). Assessment of exposure to environmental microcontaminants and pesticide residues in *Scapharca inaequalvis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 43, 556-563.

Dojmi Di Delupis, G., Stazi, A.V. (1989). Effetti del dimetilsolfossido (DMSO) su alcune specie di macroinvertebrati acquatici. *Acqua Aria*, 1, 35-37.

Miniero, R., Dojmi Di Delupis, G., Corrias, D. (1989). Effects of bistributyltin oxide (TBTO) on phototaxis and geotaxis of *Daphnia magna*. In: *1. European conference on ecotoxicology. Proceedings of a SECOTOX regional conference on: "Testing, prediction and validation of pathways, fate and effects of chemicals in the environment"*. Copenhagen (Denmark), October 17-19, 1988. H. Løkke, H. Tyle, F. Bro-Rasmussen (Eds). Lyngby, The Technical University of Denmark. pp. 319-324.

Programma d'Azione 12:

Caroli, S. (1989). L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità per le buone pratiche di laboratorio relativamente alle sostanze chimiche. *Cron. Farm.*, 32(4) 143-145.

Sampaolo, A., Binetti, R. (1989). Improvement of a practical method for priority selection and risk assessment among existing chemicals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 10, 183-195.

Sampaolo, A., Binetti, R. (1989). Prospettive legislative future sulle sostanze chimiche ai fini della protezione dell'uomo e dell'ambiente. *Il Prodotto Chimico*, giugno 1989, 4-8.

Programma d'Azione 13:

Di Donno, D., De Fulvio, S., Zapponi, G., Funari, E., Zavatti, A. (1989). Trialometani nelle acque destinate al consumo umano in Italia. *Acqua e Aria*, 9, 1033-1040.

Funari, E., Acquafresca, G., Arca, F., Baldi, M., Bastianetti, J., Cappelli, A., Carli, G., Carniel, A., Chierici, S., Fanuzzi, A., Ferraro, P., Lopez A., Mattioni, R., Norese, N., Peretti, A., Salamna, M., Zapponi, G. (1989). Preliminary report on the atrazine and molinate water supply contamination in Italy. *Chemosphere*, 18(11/12), 2339-2343.

Piccioni, A., Abbruzzese, A., Gabriele, M., Lupi, C., Zapponi, G.A. (1989). La stima della mobilità verticale degli erbicidi nel suolo: le basi teoriche dei modelli previsionali. In: *Atti del 7. Simposio su: "Chimica degli antiparassitari, agricoltura e informatica"*. Piacenza, 8-9 giugno 1989. pp. 133-140.

Zapponi, G.A., Lupi, C. (1989). Environmental and health impact assessment of soil pollutants: the Seveso accident as a typical example. In: *Risk management of chemicals in the environment*. H.M. Seip, A.B. Heiberg (Eds). London, Plenum Publishing Corporation. pp. 111-126.

Programma d'Azione 14:

Funari, E., Acquafresca, G., Arca, F., Baldi, M., Bastianetti, J., Cappelli, A., Carli, G., Carniel, A., Chierici, S., Fanuzzi, A., Ferraro, P., Lopez, A., Mattioni, R., Narese, M., Peretti, A., Salamana, M., Zapponi, G. (1989). Preliminary report on the atrazine and molinate water supply contamination in Italy. *Chemosphere*, 18, 2339-2343.

Funari, E., Bastone, A., Bottoni, P., Camoni, I., Minihero, R., Beretta Anguissola, M., Bortolosso, C., Brun, F., Coccino, S., Ferraro, P., Salamana, M. (1989). Erbicidi nelle acque destinate al consumo umano in Italia. *Acqua Aria*, 9, 1011-1024.

Funari, E., Sampaolo, A. (1989). Erbicidi nelle acque potabili. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(2), 353-362.

Altre ricerche:

Bacilieri, P., Caccia, B., Cardarelli, R., Carlucci, G.P., Ciaffoni, O., Coli, M., Di Pirro, G., Ferrer, M.L., Ghiselli, A., Martini, A., Medici, G., Mirabelli, G., Pace, E., Santonico, R., Trasatti, L., Valente, E., Valentini, S. (1989). STARNET, a fiber optic metropolitan area network with centralized control. *Comput. Phys. Commun.*, 57, 459-465.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1989). Longitudinal response and spectral function of nuclear matter. In: *Electron-nucleus scattering*. A. Fabrocini, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 330-348.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1989). The nucleon spectral function in infinite nuclear matter. *Nucl. Phys.*, A497, 423c-430c.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1989). What would we like to know about n(p) in nuclear matter? In: *Momentum distributions*. R.N. Silver, et al. (Eds). New York, Plenum Press. pp. 187-200.

Bernabei, R., D'Angelo, S., De Pascale, M.P., Picozza, P., Schaerf, C., Casano, L., Incicchitti, A., Prosperi, D., Scafì, M., Girolami, B., Babusci, D. (1989). Measurement of the He-3(γ ,p)d total cross section at 48.6 Mev. *Nuovo Cimento*, 102A(3), 949.

- Bonadonna, L., Volterra, L. (1989). Comparative recovery rates of MPN and pour plate methods for the enumeration of faecal streptococci in shellfish. *Water Air Soil Pollut.*, 45, 243-251.
- Bordi, F., Cametti, C. (1989). Passive electrical properties of biological cell membranes determined from Maxwell-Wagner conductivity dispersion measurements. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 22, 135-144.
- Bordi, F., Cametti, C., Di Biasio, A. (1989). Conductometric study of poly(ethylene oxide)-water interactions in electrolyte solutions. *Colloids and Surfaces*, 35, 337-342.
- Bordi, F., Onori, S., Rosati, A., Tabet, E. (1989). Low field microwave absorption in ceramic YBa₂Cu₃O₇. In: *Electronic structure of high T_c superconductors*. Rome, October 5-7, 1988. A. Bianconi, A. Marcelli (Eds). Oxford, Pergamon Press. pp. 149-154.
- Bruno, M., Gucci, P.M.B., Volterra, L. (1989). Fioriture algali: rilevabilità della presenza di biotossine. *Ambiente Risorse Salute*, 8(91), 6-8.
- Catená, G., Palla, L. (1989). Il telerilevamento nello studio delle situazioni ambientali a rischio. Gli stabilimenti industriali costieri: evidenziazione dei loro scarichi e delle macchie di idrocarburi in mare. *Inquinamento*, 11, 74-79.
- Catena, G., Palla, L. (1989). Il telerilevamento nello studio delle situazioni ambientali a rischio. Gli stabilimenti industriali costieri: studio sui corsi d'acqua sui quali gravitano. *Inquinamento*, 10, 42-46.
- Cenni, R., Ciofi Degli Atti, C., Salmè, G. (1989). Longitudinal and transverse inclusive response functions. In: *Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste, May 8-12, 1989. S. Boffi, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 441-453.
- Cenni, R., Ciofi Degli Atti, C., Salmè, G. (1989). Y-scaling analysis of the electromagnetic longitudinal and transverse functions. *Phys. Rev.*, C39, 1425-1437.
- Ciofi Degli Atti, C. (1989). Nucleons in nuclei. *Nucl. Phys.*, A497, 349c-360c.
- Ciofi Degli Atti, C., Frankfurt, L., Simula, S., Strikman, M. (1989). Nucleon-nucleon correlations and the nucleon spectral function. In: *Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste, May 8-12, 1989. S. Boffi, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 312-321.
- Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1989). On the effects of nucleon binding and correlations in deep inelastic electron scattering by nuclei. *Phys. Lett. B*, 225(3), 215-221.
- Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1989). Many-body treatment of deep inelastic lepton scattering off nuclei. In: *Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste, May 8-12, 1989. S. Boffi, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 143-154.
- Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1989). A realistic many-body approach to the EMC effect. *Czech. J. Phys.*, B39, 947-950.
- Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1989). Y-scaling analysis of inclusive electron scattering and the nucleon momentum distribution in few-body systems and complex nuclei. *Nucl. Phys.*, A497, 361c-370c.
- Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1989). Y-scaling, binding effects, and the nucleon momentum distribution in ³He. *Phys. Rev. C*, 39, 259-262.
- Del Giudice, P., Franz, S., Virasoro, M.A. (1989). Perceptron beyond the limit of capacity. *J. Phys. (France)*, 50, 121-134.
- Donati, L., Carbone, S., Palumbo, F., Coccino, S., Funari, E. (1989). Fluoruri nelle acque destinate al consumo umano in Italia. *Acqua Aria*, 9, 1051-1054.

Donati, L., Donati, G., Anguissola, M.B., Pagliassotto, M., Palumbo, F., Piazza, F., Salamana, M., Funari, E. (1989). Manganese nelle acque destinate al consumo umano in Italia. *Acqua Aria*, 9, 1047-1050.

Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Capitani, G.P., De Sanctis, E., Bernheim, M., Gerard, A., Magnon, A., Marchand, C., Morgenstern, J., Picard, J., Vernin, P., Zghiche, A., Mougey, J., Brussel, M. (1989). Exclusive experiments on Li-6.4. In: *Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste, May 8-12, 1989. S. Boffi, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 402-418.

Funari, E., Bastone, A., Bottoni, P., Carbone, S., De Fulvio, S., Anguissola, M.B., Finarelli, A.C., Ferraro, P., Pagliassotto, M., Palumbo, F., Salamana, M. (1989). Nitrati nelle acque destinate al consumo umano in Italia. *Acqua Aria*, 9, 1025-1032.

Funari, E., Donati, L., Donati, G., Cavallo, S., Paoletti, L., Donelli, G. (1989). L'amianto nelle acque destinate al consumo umano. *Acqua Aria*, 9, 1041-1046.

Gucci, P.M.B., Bruno, M., Volterra, L. (1989). Rilevamento di biotossine algali con il test Microtox. *Inquinamento*, 11, 79-81.

Legoff, J.M., Magnon, A., Bernheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., De Sanctis, E., Frullani, S., Gerard, A., Jackson, H.E., Marchand, C., Meziani, Z.E., Morgestern, J., Picard, J., Reffay, D., Turk-Chieze, S., Vernin, P., Zghiche, A. (1989). Exclusive experiments on few nucleon systems at Saclay. In: *Workshop on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste, May 8-12, 1989. S. Boffi, et al. (Eds). Singapore, World Scientific Publications. pp. 376-385.

Maestripietri, D., Scucchi, S. (1989). Seasonal changes in social relationships in an all-female Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) group. *Behaviour*, 110(1/4), 106-114.

Magnon, A., Bernheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Gerard, A., Jackson, H.E., Legoff, J.M., Marchand, C., Meziani, Z.E., Morgestern, J., Picard, J., Reffay, D., Turk-Chieze, S., Vernin, P., Zghiche, A. (1989). A study of the electrodisintegration reaction $4\text{He}(e, e'p)3\text{H}$ with transverse longitudinal separation. *Phys. Lett.*, 222(3/4), 352-356.

Martins, J.B., Tavares, O.A.P., Pinheiro, J.D., Moreira, E.L., Vieira, J.L., Bernabei, R., D'Angelo, S., De Pascale, M.P., Schaerf, C., Girolami, B. (1989). Nuclear fission of Au-197, Pb-nat and Bi-209 induced by polarized and monochromatic photons of 60 and 64 MeV. *Nuovo Cimento*, 102A, 789.

Menichini, E., Bonanni, L., Merli, F. (1989). Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in mineral oils and oil aerosols in glass manufacturing. *Toxicol. Environ. Chem.*, 28, 37-51.

Menichini, E., Merli, F. (1989). La normativa comunitaria e nazionale sull'inquinamento atmosferico da veicoli a motore. Parte 1. Le emissioni dei veicoli. *Inquinamento*, 31, 52-57.

Menichini, E., Merli, F. (1989). La normativa comunitaria e nazionale sull'inquinamento atmosferico da veicoli a motore. Parte 2. I carburanti. *Inquinamento*, 31, 62-67.

Menichini, E., Reggiani, A., Rossi, L. (1989). Le schede di sicurezza per gli oli lubrificanti industriali: una proposta operativa a livello nazionale. *Med. Lav.*, 80, 281-289.

Mennella, V.G., Zavattiero, E., Castagnoli, O. (1989). Low energy consumption management of agricultural residues. *Waste Manage.*, 9, 231-237.

Onori, G., Santucci, A., Scafati, A., Belli, M., Della Longa, S., Bianconi, A., Palladino, L. (1989). Study of Cu(II)-ATP complexes by Xanes spectroscopy. *Phys. Rev. B*, 158(1/3), 128-132.

Palla, L., Catena, G. (1989). Flexible mounts for aerial investigations. *Atti della Fondazione Gruppo Ronchi*, 3, 671-678.

Ricco, G., Anghinolfi, M., Corvisiero, P., Costa, C., Sanzone, M., Taiuti, M., Zucchiatti, A., De Sanctis, E., Bianchi, N., Levi Sandri, P., Luccherini, V., Muccifora, V., Garibaldi, F., Bertocchi, A., Frullani, S., Urciuoli, G. (1989). Tagged photon beam from a jet radiation. *Nucl. Phys.*, A497, 477c-482c.

Volterra, L., Bonadonna, L. (1989). La vongola defunta. *Pesca Notizie*, 36, 16-18.

Zavattiero, E., Castagnoli, O., Musmeci, L. (1989). Solid waste management and bioelements in soil. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 517-524.

PAGINA BIANCA

Progetto FARMACI**Sottoprogetto 1. - Studio dell' invecchiamento cerebrale e dei modelli sperimentali delle demenze senili**

Nell'ambito della linea 1 (Lesioni dei nuclei basali del telencefalo di ratto come modello di demenze: studio degli effetti di farmaci nootropi), è stata studiata l'influenza di lesioni del nucleo basale magnocellulare (NBM) di ratto sulla funzione ippocampale. Tre-quattro settimane dopo la lesione, l'analisi microdensitometrica ha evidenziato una perdita progressiva e significativa delle fibre muscoidi ippocampali nel lato lesionato. Questi dati suggeriscono che la lesione del NBM, pur in assenza di proiezioni dirette, abbia un effetto neurodegenerativo su una struttura (sistema intraippocampale delle fibre muscoidi) coinvolta in processi di memorizzazione.

Nell'ambito della linea 2 (Modelli di demenze), sono state effettuate esperienze secondo tre diverse direttrici:

a) Effetti indotti da sali metallici sul sistema nervoso centrale. Nell'animale da esperimento due sistemi neuromorali sembrano coinvolti soprattutto nella patogenesi dei sintomi EEG epilettiformi (o viceversa del fondo), indotti acutamente, ovvero il sistema oppioide e il sistema GABA.

b) Studi neurofisiologici e neurofarmacologici dei traumi cranici. Le ricerche sugli effetti di alcune sostanze usate in clinica per il trattamento dei traumatismi cranio-spinali hanno indicato che due di queste sostanze ("tyrotropin releasing factor" e, in parte, il naloxone) non sono in grado di modificare l'andamento dei parametri neurofisiologici e comportamentali degli animali sottoposti a trauma, similmente ad analoghe condizioni nell'uomo.

c) Effetti neurofisiologici e comportamentali di sostanze ad azione anticolinesterasica (antiChE) nell'animale. E' stata completata una serie di esperimenti secondo modelli dose/effetto e dose/tempo di sostanze ad attività antiChE ai fini di indagare su terapie per il trattamento sintomatico/sostitutivo delle demenze senili del tipo Alzheimer-Perusini.

Nell'ambito della linea 3 (Neurotrasmissione colinergica nel corso dell'invecchiamento) è stato dimostrato che vi sono notevoli differenze sia nei meccanismi recettoriali sia post-recettoriali tra ratti maschi Sprague-Dawley giovani (3 mesi) e vecchi (24 mesi). Per quanto riguarda i meccanismi recettoriali, in seguito ad un trattamento con un composto organofosforico, vi è un notevole ritardo nel recupero di recettori muscarinici (e dell'acetilcolinesterasi) della corteccia cerebrale dovuto all'invecchiamento; al contrario, il recupero nell'ileo non dipende dall'età.

Per quanto riguarda i meccanismi post-recettoriali, è stato dimostrato che vi è un maggiore accumulo di fosfoinositolo nella corteccia cerebrale in seguito alla stimolazione con carbacolo e noradrenalina nei ratti vecchi rispetto ai giovani.

Nell'ambito della linea 4 (Neurotrasmissione gabaergica nel corso dell'invecchiamento) è stata osservata comparsa di tolleranza EEG (riduzione dei periodi di sincronizzazione ed aumento dell'attività rapida) associata a scomparsa dell'effetto sedativo in ratti di 3-4 mesi trattati iv per 5 giorni a dosi equiattive di diazepam (10 mg/kg), flunitrazepam (2,5 mg/kg), alpidem (10 mg/kg), Cl 218,872 (10 mg/kg) e zolpidem (5 mg/kg). Questo effetto sembra essere modulato dall'attivazione del recettore delle benzodiazepine cosiddetto "periferico" (attivato da diazepam, flunitrazepam ed alpidem, ma non dagli altri composti) poiché una "down-regulation" di tale recettore (riduzione del 50% del Bmax del "binding" di H-Ro 5-4864) è stata osservata nella frazione mitocondriale della corteccia cerebrale in animali trattati per 5 giorni con diazepam, ma non con clonazepam.

Sottoprogetto 2.- Farmacologia previsionale di sostanze attive sui recettori del sistema nervoso centrale

Nell'ambito della linea di ricerca "Analisi neurofarmacologica dell'interazione da parte degli oppioidi ed ansiolitici sui neurotrasmettitori di tipo inibitorio nel SNC" è stata determinata l'efficacia e la potenza relativa di alcuni oppiacei e GABA mimetici nel provocare effetti antinocicettivi dopo infusione in un'area del cervello definita "area tempestas". Inoltre, è data osservata la diversa distribuzione di alcuni sottotipi di recettori per il GABA nel SNC di ratto con conseguente ridefinizione dell'effetto agonista parziale di alcune benzodiazepine a favore dell'ipotesi di una loro diversa capacità di attivare le varie sottopopolazioni di recettori GABAergici.

Nell'ambito della linea di ricerca "Ruolo del sistema endorfinico in un modello sperimentale di allucinosis animale" è stata dimostrata una diretta interazione fra due dei prodotti di clivaggio della β -endorfina (DT γ E e DE γ E), ma non della β -endorfina, a livello del sistema limbico in un modello sperimentale di epilessia indotta dalla somministrazione intraventricolare di CRF nel coniglio.

Nell'ambito della linea di ricerca "Studio elettrofisiologico su fettine cerebrali (ippocampo) *in vitro* di farmaci che influenzano la neurotrasmissione" è stato confermato il coinvolgimento dei canali del calcio legati al recettore per l'acido glutamico di tipo NMDA nella "long-term potentiation" e negli effetti degli agonisti del recettore oppioide "sigma", mentre gli effetti del composto antiepilettico acido cis 2,3-piperidin carbossilico sembrano mediati dal recettore tipo non NMDA. Inoltre, è stato dimostrato che l'attività dei neuroni CA1 ippocampali è modificata dal destrometorfano (con effetti simili agli agonisti dei recettori oppiacei kappa e sigma) e degli agonisti purinergici (con una interazione maggiore sui canali del potassio rispetto a quelli del calcio).

Nell'ambito della linea di ricerca "Studio degli effetti elettroencefalografici e comportamentali di farmaci eccitatori e/o ansiogeni e dei loro antagonisti" è stato confermato il ruolo neuromodulatore dell'adenosina in alcuni modelli di ipereccitabilità del SNC, nonché una sua interazione con farmaci calcio-antagonisti e dopaminomimetici. Inoltre, il sistema dopaminergico sembra modulare gli effetti eccitatori del TRH e quelli eccitatori-depressivi della fenciclidina. Infine, è stata osservata l'influenza dell'anestetico dissociativo ketamina sulla trasmissione GABA-ergica e livello della via rubro-cerebellare di coniglio.

Sottoprogetto 3.- *Struttura, attività dei farmaci*

I risultati delle tre linee di ricerca si possono così riassumere: per la linea 3.1 lo studio di alcuni parametri termodinamici del sistema catecolamine-N-metilnicotinamide ha permesso di valutare il contributo dell'anello aromatico all'affinità recettoriale globale delle catecolamine.

Ulteriori progressi sono stati fatti nelle indagini teoriche sull'interazione farmaco-catione (H^+ , Li^+) che possono servire a simulare siti cationici recettoriali di molecole biologiche.

Nel campo degli analgesici-neurolettici (linea 3.2) la risoluzione ottica di un derivato racemo nei suoi antipodi ottici ha permesso di stabilire che sia l'interazione a livello dei recettori oppioidi μ che quella a livello dei recettori dopaminici D_2 , e le conseguenti attività analgesiche e neurolettiche, risiedono esclusivamente nell'enantiomero destrogiro. Ciò permette di affermare che i recettori oppioidi μ e quelli dopaminici D_2 presentano in questa serie di prodotti la stessa stereospecificità.

Sempre nel campo delle sostanze psicotrope si è completata la sintesi di isomeri cis e trans delle metilfenciclidine e la risoluzione ottica di alcuni di essi; inoltre, dati farmacologici preliminari evidenziano una correlazione tra requisiti conformazionali ed attività.

Per la linea 3.3 è stato completato un primo studio su nuovi composti tricyclici contenenti la struttura delle beta-carboline e sono state effettuate le sintesi di due fluoro derivati dal beta-CCM e dal beta-CCE secondo una via che ne permette la marcatura con ^{18}F .

Dati di attività biologica, ottenuti calcolando lo spostamento del 3H -fluoritrazepam dai recettori benzodiazepinici, relativi a questi ulteriori derivati e ad altri sintetizzati precedentemente danno una IC_{50} compresa tra 10^{-12} - 10^{-6} M.

Sottoprogetto 4.- *Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci*

L'attività di ricerca è proseguita intensamente secondo le quattro linee di ricerca nelle quali si articola il sottoprogetto, in molti casi dando luogo ad un attivo interscambio di tematiche e di risultati con attività istituzionali di consulenza e di normazione, il che costituisce un elemento importante per la reale validità di questo sottoprogetto.

Per quanto concerne la linea di ricerca 4.1 si è osservato infatti come le ricerche dedicate a problemi di bioequivalenza abbiano messo in luce l'importanza di definire criteri generali da

adottare per i test di dissoluzione, mentre quelle sui gas medicinali hanno consentito di proporre sia monografie per la Farmacopea Ufficiale e la Farmacopea Europea, per i gas medicinali di più largo impiego nonché per l'ossigeno liquido, sia le relative Norme di Buona Fabbricazione per la CEE.

Le ricerche sui livelli di qualità di materie prime di interesse farmaceutico hanno visto la conclusione di varie ricerche dove sono stati messi in evidenza i positivi risultati conseguibili a livello di un Laboratorio ufficiale di controllo o di Farmacopea impiegando procedimenti di cromatografia liquida ad alta risoluzione con un rivelatore a diode "array", e con l'ausilio di spettrometria di massa con tecnica "off line" per l'identificazione di impurezze in campioni di normale produzione industriale di vari steroidi, quali triamcinoloneacetone, 9 α -fluoro prednisolone acetato, 17 β -estradiolo e medrossi progesterone acetato.

Per quanto concerne gli antibiotici è stata verificata l'applicazione a campioni di ampicillina sale sodico, di amoxicillina e del suo sale sodico, di procedimenti in HPLC per la valutazione della presenza di oligomeri, studiati in laboratorio.

Estremamente produttiva è stata l'attività svolta secondo le tematiche raccolte nella linea di ricerca 4.3 che ha per obiettivo lo studio di metodologie di analisi farmaceutica.

Sono da ricordare i risultati ottenuti con l'impiego di tecniche di HPLC con rivelazione ICP-AES per l'analisi di composti macromolecolari quali ferritina e composti molecolari di cis-platino e carboplatino con proteine plasmatiche, e quelli ottenuti con l'impiego della spettrometria in derivata e della spettrofluorimetria a problemi di analisi farmaceutica in sistemi a più componenti o in sistemi complessi. Altre ricerche hanno riguardato il proseguimento di indagini sui livelli ematici di carotenoidi, retinolo e tocoferolo in soggetti normali e su pazienti affetti da neoplasie con diverse localizzazioni, lo studio della tecnica NIRS (Near Infrared Reflectance Spectrometry) all'analisi di prodotti farmaceutici solidi (identificazione e valutazione di principi attivi in miscele) e l'applicazione di gascromatografia a problemi di identificazione di campioni di eroina. Altre ricerche in proseguimento hanno avuto per oggetto il problema della separazione di antipodi ottici di sostanze di interesse farmaceutico con fasi chirali studiate in laboratorio.

Lo studio di metodologie chimico-analitiche per applicazioni in campo cosmetico è stato portato avanti nella linea di ricerca 4.4. Notevole attività è stata dedicata ai problemi connessi con la definizione di metodologie analitiche per la determinazione di sostanze attive come filtri solari e della tretinoina nei prodotti cosmetici, ciò per la regolamentazione delle categorie dei prodotti antirughe ed antipigmentanti.

In questo settore è stata anche avviata l'attività relativa ad una linea di ricerca afferente al progetto Farmaci, avente per oggetto l'impostazione di un sistema di informazione computerizzato per interventi in campo cosmetologico. È stata iniziata la creazione di archivi documentativi sui filtri solari, sui conservanti, deodoranti ed antitraspiranti contenuti negli allegati della Legge 713/86 sull'attuazione delle Direttive CEE per la produzione e vendita dei cosmetici.

Sottoprogetto 5. - Abuso di droga e tossicodipendenze

Coerentemente con la natura del fenomeno le ricerche svolte hanno avuto carattere multidisciplinare. In particolare esse sono state dirette, da un lato allo studio di aspetti epidemiologico-statistici e socio-ambientali e ad indagini chimico-cliniche e chimico-analitiche, dall'altro al proseguimento di ricerche sull'immunodepressione associata all'assunzione di morfinosimili.

Nel primo gruppo di ricerche sono incluse:

a) La standardizzazione di indicatori di diffusione dell'abuso, tra cui: per quanto concerne l'alcool, alcuni parametri dell'abitudine alcoolica attraverso la mutua comparazione delle concentrazioni di alcool misurate direttamente in vari fluidi biologici (sangue, urina, saliva, espirato) e la misura indiretta della corrispondente alcoolemia rapportata al BAC, al sesso, all'età, alla quantità di alcool assunto e al tempo dell'assunzione; per quanto concerne le comuni sostanze stupefacenti, l'espressione dei corrispondenti sequestri mediante le quantità "normalizzate" e il numero di "dosi medie" da esse ottenibili, allo scopo di conferire a questo indicatore i requisiti dell'obiettività e della comparabilità.

b) Lo studio dell'ambiente e la caratterizzazione del cocainomane attraverso l'uso di un modello matematico-statistico ("snow-ball technique"): in particolare sono stati individuati parametri caratteristici quali l'età di inizio dell'abitudine, motivazioni e modalità d'uso, problemi derivanti dall'abuso (esigenze finanziarie, situazioni familiari, problemi di carattere giudiziario, nei posti di lavoro, di salute, ecc.).

c) L'identificazione di comportamenti e atteggiamenti di giovani nei riguardi di sostanze stupefacenti e psicotrope e dei rischi connessi con il loro uso in vista di interventi preventivi.

d) La raccolta di dati analitici nella produzione del Monopolio di Stato per la valutazione della riduzione delle frazioni più tossiche del fumo di tabacco attraverso l'effettuazione di controlli "random" esterni.

Dal secondo gruppo di ricerche è risultata una accentuata alterazione dell'attività citotossica aspecifica ed una tendenza al ripristino dell'equilibrio nella proporzione delle sottopopolazioni linfocitarie e della fisiologia fagocitica in animali morfino e/o metadone-dipendenti trattati acutamente o acronicamente con AZT.

Sottoprogetto 6. - Sviluppo di farmaci per malattie orfane e tropicali dalla medicina tradizionale e per sintesi

Questo sottoprogetto raggruppa tre linee di ricerca che operano sia nell'isolamento di principi attivi da piante della medicina tradizionale sia nella sintesi di potenziali farmaci per malattie parassitarie.

La linea 6.1 trova la sua premessa d'interesse sanitario nei documenti OMS sulla medicina tradizionale. Dalla *Kalanchoe tomentosa* usata nella medicina tradizionale malgascia come antitumorale è stato isolato un nuovo bufadienolide ad elevata attività citotossica (0,01 mg/ml su cellule KB).

Il niasicoside, nuovo neolignano isolato dalla *Hypoxis nyasica* come gli altri neolignani, ipoxoside e niasoside, pure isolati e brevettati in Istituto, è stato isolato da un'altra Hypoxidacea, la *Curculigo recurvata* dello Zaire, in quantità sufficiente per la determinazione della sua configurazione assoluta, (1R, 2S, 1,5-bis-(3,4-diidrossifenil)-1-idrossi-20-beta-D-glucopiranosil-pentan-4-ino), e per la valutazione dell'attività citotossica.

Per quanto riguarda la chemioterapia dell'idatidosi (linea 6.2) è stata manipolata chimicamente, per renderla più solubile, la molecola del mebendazolo e sintetizzati alcuni suoi derivati isosteri: sono in corso studi atti a valutare la loro attività su topi infettati con uova di *Hymelolepis mana*.

Nello stesso tempo sono proseguiti gli studi per mettere a punto nuove metodiche per HPLC atte a valutare i metaboliti del mebendazolo nel siero di pazienti affetti da *Echinococcus granulosus*. Sono stati sintetizzati alcuni metaboliti necessari come standard.

La linea 6.3 ha portato avanti la sintesi di potenziali chemioterapici per le tripanosomiasi e leishmaniosi: fra essi, alcuni nuovi derivati contenenti la struttura pirazolo-pirimidina dell'allopurinolo o dell'aminopurinolo e una catena aciclica poliossidrilata al posto del ribosio sono stati provati su topini infettati da *Leishmania infantum* mostrando un'inibizione parassitaria del 90-95%.

Sono stati inoltre sintetizzati alcuni prodotti che possono considerarsi analoghi alfa-sostituiti dell'ornitina e della lisina sul modello della eflornitina. Anche questi prodotti mostrano un'inibizione parassitaria del 56-85% in topini infettati con *Leishmania infantum*.

Sottoprogetto 7. - Farmacocinetica

E' un sottoprogetto di nuova istituzione che coinvolge i Laboratori di Chimica del Farmaco, di Biochimica Clinica e di Farmacologia. Si interessa soprattutto dello sviluppo di metodi analitici moderni, sensibili e specifici per la determinazione di un farmaco e dei suoi metaboliti in studi di farmacocinetica.

La linea di ricerca ha quindi come obiettivo l'impiego della cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) per cercare di risolvere questi problemi, migliorando le prestazioni cromatografiche soprattutto mediante la scelta e l'ottimizzazione dei sistemi di rivelazione.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

Di Biase, N., Palazzesi, S., Tebano, M.T., Loizzo, A. (1989). Neurofisiopatologia dell'alluminio e modelli di demenza. In: *Atti del Congresso "Tossicità dell'alluminio"*. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. pp. 87-103.

Michalek, H., Fortuna, S., Pintor, A. (1989). Age-related differences in brain choline acetyltransferase, cholinesterases and muscarinic receptor sites in two strains of rats. *Neurobiol. Aging*, 10, 143-148.

Nalepa, I., Pintor, A., Fortuna, S., Vetulani, J., Michalek, H. (1989). Increased responsiveness of the cerebral cortical phosphatidyl-inositol system to noradrenaline and carbachol in senescent rats. *Neurosci. Lett.*, 107, 195-199.

Valente, P., Palazzesi, S., Zapponi, G.A., Loizzo, A. (1989). Diphasic EEG effects induced by anticholinesterasic agents in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 43, 670-675.

Sottoprogetto 2:

Frank, C., Sagratella, S., Benedetti, M., Scotti De Carolis, A. (1989). Pharmacology of calcium-induced long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 33, 713-715.

Frank, C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1989). Cd²⁺ ions block calcium-induced long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Pharmacol. Res.*, 21(5), 635-636.

Frank, C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1989). An electrophysiological study on the common antitussive drug dextromethorphan in hippocampal slices in the rat. *Neuropharmacology*, 28(11), 1199-1202.

Loizzo, A. (1989). Psicofarmacologia. In: *Enciclopedia pedagogica*. Brescia, Editrice La Scuola.

Massotti, M., Gale, K. (1989). Electroencephalographic evidence for a dose-related biphasic effect of morphine on bicuculline-induced seizures in the rat. *Epilepsy Res.*, 4, 81-89.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1989). Effects of SCH 23390 on rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, 173, 211-213.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1989). The role of the purinergic system in the control of stereotypy: relationship to D-1/D-2 dopamine receptor activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32, 203-206.

Sagratella, S., Benedetti, M., Scotti De Carolis, A. (1989). Behavioural and electroencephalographic effects of excitatory amino acid antagonists and sigma opiate/phencyclidine-like compounds in rats. *Neuropharmacology*, 28(1), 57-61.

Sagratella, S., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1989). Antiepileptic effects of the excitatory amino acid antagonist cis-2,3 piperidine-dicarboxylic acid depend on non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Arch. Int. Pharmacodyn. Théor.*, 299(1/2), 28-34.

Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1989). Pentobarbital-like electroencephalographic rubral rhythm induced by ketamine in rabbits. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 13, 259-267.

Sottoprogetto 3:

Aceto, M.D., Bowman, E.R., Iorio, M.A. (1989). Evaluation of N-butyprophenone prodine-like compounds with analgesic-neuroleptic properties in mice and morphine dependent rhesus monkeys. In: *Advances in the biosciences*. New York, Pergamon Press. Vol. 75, pp. 715-718.

France, C.P., Woods, J.H., Iorio, M.A. (1989). Novel opioid agonists structurally related to haloperidol. In: *Advances in the biosciences*. New York, Pergamon Press. Vol. 75, pp. 89-92.

Gatta, F., Misiuti, D. (1989). Sodium periodate oxidation of tetrahydro-beta-carboline derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 537-539.

Soccorsi, L., Cignitti, M. (1989). On the interactions of catecholamines with N-methylnicotinamide cation: a UV spectral study. *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 307-308.

Sottoprogetto 4:

Bella, D., Ciranni Signoretti, E. (1989). Tecniche per l'accertamento della qualità dei gas medicinali. *Boll. Chim. Farm.*, 128(3), 85-90.

Betto, P., Turchetto, L., Longinotti, L. (1989). Impurezze allergogene in specialità medicinali contenenti amino-penicilline. I. Ampicillina sodica. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 315-318.

Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F., La Torre, F., Dominici, C., Castello, M.A. (1989). Clinical, analytical and pharmacokinetics aspects in cancer chemotherapy with platinum coordination compounds. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 487-498.

Cavina, G., Gallinella, B., La Torre, F., Porrà, R. (1989). Analytical and regulatory considerations for ferritin containing pharmaceutical products. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 471-479.

Ciranni Signoretti, E. (1989). Gas medicinali: problemi, realtà e prospettive. *Not. Chim. Farm.*, 5, 70-71.

Ciranni Signoretti, E. (1989). Ossigeno liquido. *Pro-Pharmacopoea*, 1(2): 42-44.

Ciranni Signoretti, E. (1989). Requisiti formali e approccio culturale per il controllo di forme farmaceutiche e rilascio graduale. *Boll. Chim. Farm.*, 128(6), 199-201.

Ciranni Signoretti, E., D'Arpino, C., La Torre, F. (1989). Clenbuterol in commercial syrup formulations: HPLC determination. *J. Chromatogr.*, 473, 301-304.

Ciranni Signoretti, E., Montanari, I., Neri, G., De Sena, C., Alimonti, S. (1989). Particulate matter in small volume parenterals: evaluation of some technological and analytical aspects. *Boll. Chim. Farm.*, 128(2), 65-70.

Farina, A. (1989). Fluorimetric assay of rufloxacin in serum and in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 7(12).

Gagliardi, L., Amato, A., Turchetto, L., Cifani, S., Basili, A. (1989). Identificazione e dosaggio di alcuni filtri solari per TLC e HPLC. *Cosmesi Dermatol.*, 5(29), 77-88.

Gagliardi, L., Amato, A., Turchetto, L., Tonelli, F., Chimenti, F. (1989). Identificazione e dosaggio della tretinoina nei prodotti cosmetici mediante HPLC. *Cosmesi Dermatol.*, 27(5), 19-23.

Gagliardi, L., Cavazzutti, G. (1989). Guida all'analisi dei filtri solari nei prodotti cosmetici. *Cosmesi Dermatol.*, 29(Suppl.). (Quaderni Unipro, 13).

Gagliardi, L., Cavazzutti, G., Montanarella, L., Tonelli, D. (1989). Determination of sun-screen agents in cosmetic products by reversed phase high-performance liquid chromatography. Part. II. *J. Chromatogr.*, 464, 428-433.

Gagliardi, L., Cimorelli, A., Cavazzutti, G., Montanarella, L., Tonelli, D. (1989). Determination of 4-tert-butylphenol and 4-tert-butylcatechol in cosmetic products by reversed phase HPLC. *J. Chromatogr.*, 466, 433-437.

Gagliardi, L., De Salvo, A. (1989). I coloranti nei prodotti cosmetici: confronto tra le normative in vigore negli USA, Giappone e CEE. *Econ. Farm.*, 9.

La Torre, F., Violante, N., Senofonte, O., D'Arpino, C., Caroli, S. (1989). Recent developments in the assay of ferritine containing drugs. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(3), 481-486.

Vetuschi, C., Mazzeo Farina, A., Ragno, G. (1989). Application of third derivative UV spectrophotometry to the simultaneous determination of N-methyl-5,6-benzoquinoline methylsulfate and thonsilamine hydrochloride, in multicomponent collyrium. *Spectrosc. Lett.*, 22(1), 41-49.

Zuccaro, P., Pacifici, R., Pichini, S., Avico, U., Federzoni, G., Pini, L.A., Sternieri, E. (1989). Influence of antiacids on the bioavailability of glibenclamide. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 15(4), 165-169.

Sottoprogetto 5:

Biondi, M., Zuccaro, P., Pierantozzi, L., Pacifici, R., Di Carlo, S., Pancheri, P. (1989). Chronic stress, personality and immune function. *J. Immunol. Immunopharmacol.*, 9(3), 186-187.

Taggi, F., Macchia, T., Mancinelli, A., Dracos, A., Martinangeli, A., Avico, U. (1989). Alcool ed incidenti stradali: aspetti epidemiologici e problemi di rilevazione. *Alcologia*, 1(3), 207-215.

Sottoprogetto 6:

Casinovi, C.G., Tomassini, L., Nicoletti, M. (1989). A new guaianolide from *Ferula Arrigonii* Bocchieri. *Gazz. Chim. Ital.*, 119, 563-564.

Galeffi, C. (1989). Alcuni problemi sulle monografie di sostanze chimiche nella Farmacopea Europea. *Pro Pharmacopea*, 1(2), 36-37.

Galeffi, C., De Vicente, Y., Nicoletti, M., Marini-Bettolo, G.B. (1989). Nyaside, a new triglycoside from *Hypoxis nyasica* Bak. *Gazz. Chim. Ital.*, 119, 565-568.

Galeffi, C., Multari, G., De Vicente, Y., Messina, I., Nicoletti, M., Marini-Bettolo, G.B. (1989). Two new glucosides from *Hypoxis obtusa*, Obtuside A and Obtuside B. *Planta Med.*, 318-320.

Gatta, F., Luciani, M., Palazzo, G. (1989). Pyrazolo 3,4-d pyrimidines related to Lonidamine. *J. Heterocycl. Chem.*, 26, 613-618.

Gradoni, L., Iorio, M.A., Gramiccia, M., Orsini, S. (1989). *In vivo* effect of eflornithine (DFMO) and some related compounds on *Leishmania infantum*. Preliminary communication. *Il Farmaco*, 44(12), 1157-1166.

Messana, I., Msonthi, J.D., De Vicente, Y., Multari, G., Galeffi, C. (1989). Mononyasine A and mononyasine B: two glucosides from *Hypoxis nyasica*. *Phytochemistry*, 28, 2807-2809.

Sibanda, S., Ndengu, B., Multari, G., Pompei, V., Galeffi, C. (1989). Constituents of *Xeromphis obovata*: Xeroboside, a coumarin glucoside. *Phytochemistry*, 28, 1550-1552.

PAGINA BIANCA

Progetto ALIMENTI E SALUTE**Sottoprogetto 1. - *Problematiche relative all'impiego dei prodotti dietetici e della prima infanzia***

L'impiego 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 finito; c) all'eventuale presenza di sostanze indesiderate.

In quest'ambito sono in corso di pubblicazione le ricerche inerenti l'influenza della dieta latte (naturale ed artificiale) sui livelli di aminoacidi plasmatici e di acidi grassi eritrocitari del lattante sano. E' stato anche pubblicato lo studio sul comportamento dello zinco sierico in bambini affetti da malattia celiaca. Si è dato inoltre inizio ad una ricerca sulla rilevazione di alcuni parametri biochimici nutrizionali eventualmente correlabili con i vari gradi e tipi di obesità.

Relativamente ai problemi che interessano le tecnologie alimentari sono state dosate le quantità di piridosina e furosina, composti che si formano durante la reazione di Maillard, in alcuni prodotti della prima infanzia. E' stata inoltre messa a punto una metodica analitica per il dosaggio quantitativo dell'acido linoleico, acido grasso insaturo facilmente ossidabile. E' stato anche pubblicato un rapporto tecnico per il controllo dei prodotti per l'infanzia.

Per ciò che riguarda la presenza di sostanze indesiderate è in corso di perfezionamento una metodica analitica con l'impiego dell'HPLC per rilevare eventuali residui di sulfamidici nel latte destinato all'infanzia.

Sottoprogetto 2. - *Presenza ed effetti di contaminanti chimici e biologici negli alimenti*

Nell'ambito dello studio sulla presenza di micotossine in matrici alimentari, sono proseguiti gli studi sulla ocratossina A. In particolare, per rilevarne i residui in organi di animali destinati al consumo umano (pollame, suini), è stata messa a punto una metodica HPLC. I processi termici destinati alla produzione del cacao sono risultati sufficienti a provocarne l'inattivazione. L'ocratossina A è stata rilevata, in uno studio specifico, in alcuni campioni di latte umano, probabilmente per ingestione da parte delle nutrici di carne suina contaminata.

Per l'aflatossina B₁ sono in corso valutazioni sull'inattivazione da parte di processi tecnologici in campioni di caffè.

Si è concluso lo studio sulla formazione spontanea, abatterica di formaldeide in alcuni prodotti della pesca conservati a temperature di surgelazione: i risultati denunciano positività anche

dopo brevi periodi di stoccaggio, con livelli variabili ma comunque non trascurabili, in particolare nei gadidi (merluzzo, nasello). Per quanto riguarda la formazione di etilcarbammato (uretano) in bevande alcoliche, dovuta alla tecnologia di produzione, presentano contenuti significativi di tale sostanza solo i distillati preparati con frutta a nocciolo.

Una nuova metodica HPLC è stata realizzata anche per il riscontro simultaneo nella carne del pollame e nelle uova di residui di farmaci (nitrofuranici, cloramfenicolo) destinati alla chemioprolifassi animale.

La problematica dei residui ha avuto sviluppo anche con il riscontro di presenza tobramicina, impiegata quale modello di antibiotici aminoglicosidi (notoriamente impiegati per uso veterinario e dagli effetti secondari non sempre trascurabili), in organi di animali (cavie) sperimentalmente trattati, oltre che nella placenta delle gravide e nella prole. I risultati ottenuti evidenziano livelli di persistenza non trascurabili.

Inoltre procedimenti gas-cromatografici di nuova concezione sono stati impiegati per l'identificazione di residui di stilbenici ed estradiolo in tessuti ed escreti bovini. Non sono emersi elementi utili per poter considerare i livelli urinari di creatinina come indicatori del trattamento con estradiolo.

Per quanto attiene alla problematica dei metalli tossici, i primi risultati concernenti i livelli di cadmio rilevati in cefalopodi provenienti da mari italiani si attestano su livelli che non destano particolari problemi, tenendo conto dell'ingestione media potenziale di tali alimenti.

Infine, sono ancora in fase di acquisizione i risultati relativi ai livelli di piombo nei tessuti di ratti trattati con diete sbilanciate nei vari nutrienti fondamentali. Tale ricerca viene condotta allo scopo di valutare eventuali differenze di accumulo del tossico con l'assunzione di diete fondamentalmente diverse.

Sottoprogetto 3. - *Qualità igienico-sanitaria e valore nutrizionale degli alimenti in funzione delle tecnologie produttive e di conservazione*

Nell'ambito delle influenze che il processo tecnologico e le modalità di conservazione possono avere sul prodotto finito sono stati evidenziati alcuni aspetti di importanza sanitaria nel settore degli oli, delle margarine e delle carni.

La raffinazione, la transesterificazione e il frazionamento delle sostanze grasse sono stati esaminati per quanto riguarda le modificazioni a livello delle componenti gliceridiche e dei componenti minori.

Nel settore delle carni sono stati esaminati maggiormente gli aspetti microbiologico-analitici, anche in funzione dell'aggiunta di opportuni agenti decontaminanti.

Sottoprogetto 4. - *Intossicazioni e infezioni alimentari*

Sono state portate avanti le ricerche concernenti due microrganismi tossinfettivi: la *Yersinia enterocolitica* e il *Clostridium botulinum*.

E' stato concluso il programma quinquennale sui meccanismi patogenetici della *Yersinia* con l'elaborazione di una "review" sull'argomento.

E' stata effettuata, inoltre, una ricerca per studiare la distribuzione ambientale del *Clostridium botulinum* nelle zone periferiche del comune di Roma.

Per il programma tuttora in corso, concernente gli enterovirus veicolati dai molluschi eduli lamellibranchi, sono stati studiati i possibili meccanismi di depurazione di mitili contaminati con poliovirus e virus dell'epatite A.

Sottoprogetto 5. - Aromi

Il Consiglio d'Europa ha leggermente modificato la proposta iniziale di classificazione delle piante aromatiche in 5 liste, includendo una lista suppletiva. In adesione ai programmi stabiliti a livello internazionale, sono state valutate e classificate circa 100 piante, sulla base delle informazioni sia tossicologiche sia di consumo. In particolare è stata valutata la tossicità di tutti "i componenti volatili e non", presenti nelle parti delle piante aromatiche, utilizzate negli alimenti.

Inoltre, per la definizione delle priorità, è stata accettata dal Consiglio d'Europa l'applicazione del sistema ibrido di classificazione alle sostanze aromatiche di sintesi.

E' in corso di applicazione la metodica n. 4, prevista dal sistema ibrido, su un ristretto numero di aromatizzanti. Lo screening iniziale è basato sulla struttura chimica, i dati di esposizione e i valori dei rispettivi rapporti di consumo. L'assegnazione nei livelli di priorità sarà effettuata sulla base delle informazioni tossicologiche disponibili. I dati relativi alle informazioni tossicologiche di circa 1.000 sostanze aromatizzanti sono in corso di stampa presso l'editore Maisonneuve di Strasburgo.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

Bellomonte, G., Franciosa, G., Sanzini, E. (1989). Ricerca qualitativa dei sulfamidici nei mangimi integrati medicati mediante cromatografia HPTLC. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 18, 247-250.

Bellomonte, G., Mosca, M. (1989). Acque minerali. In: *Atti del Convegno Cusanus IV. Aggiornamento di patologia, terapia e prevenzione in età pediatrica*. Bressanone, 23-25 giugno 1989. Coordinato da D. Gaburro, C. Imperato. pp. 37-42.

Bonamico, M., Sanzini, E., Falconieri, P., Cerroni, F., Mosca, M., Pitzalis, G., Mariani, P., Triglione, P., Ballati, G., Bellomonte, G. (1989). I livelli sierici dello zinco nella malattia celiaca. *Riv. Ital. Pediatr.*, 15, 480-484.

Giammarioli, S., Franciosa, G., Terilli, R., Bellomonte, G. (1989). Identification of the 5,8,11-eicosatrienoic acid (20:3n9) in the erythrocyte fatty acids from rats fed low fat diet by capillary gaschromatography. *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, 66, 669-673.

Sottoprogetto 2:

Baldini, M., Coni, E., Mantovani, A., Stacchini, A., Zanasi, F. (1989). Effect of unbalanced diets on the long-term metabolism of a toxicant. 1. Lead in rats: preliminary note. *Food Addit. Contam.*, 6(1), 117-124.

Micco, C., Grossi, M., Miraglia, M., Brera, C. (1989). A study of the contamination by ochratoxin A of green and roasted coffee beans. *Food Addit. Contam.*, 6(3), 333-339.

Micco, C., Grossi, M., Miraglia, M., Brera, C., Libanori, A., Faraoni, I. (1989). La qualità degli ibridi nazionali di mais: corredo lipidico e contaminazione da micotossine. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 18(1), 29-38.

Stacchini, A., Baldini, M., Coni, E. (1989). L'effetto Zeeman nella determinazione mediante ETA-AAS di metalli tossici (cadmio e piombo) in alimenti di origine animale. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Vol. 1, pp. 343-367.

Sottoprogetto 3:

Morchio, G., Amelotti, G., Bocca, A., Bovio, V., Conte, L., Cozzoli, O., Cremonesi, L., Fascioli, R., Giro, L., Grieco, D., Lercker, G., Mariani, C., Pierattini, G., Sarti, E., Zunin, P. (1989). Analisi gascromatografica degli steroli con l'impiego di colonne capillari. Risultati di una sperimentazione interlaboratorio. *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, 66, 531-537.

Zunin, P., Bocca, A., Tiscornia, E. (1989). Studio sull'influenza del processo di rettificazione sulla composizione della frazione sterolica dell'olio di *Arachidis hypogea* e di *Soya hispida* mediante GC capillare. *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, 66, 133-137.

Sottoprogetto 4:

Aureli, P., Fenicia, L., Creti, R., Bertini, E., Vigevano, F., Di Capua, M., Pirozzi, N. (1989). Botulismo infantile in Italia. Aspetti clinici e microbiologici di 5 casi. *Riv. Ital. Pediatr.*, 15, 442-447.

De Felip, G., Orefice, L., De Medici, O., Germoni, S. (1989). Diffusione, patogenesi e prevenzione della yersiniosi da *Y. enterocolitica*. *Sel. Vet.*, 30(1), 15-28.

Sottoprogetto 5:

De Vincenzi, M., Badellino, E., Di Folco, S., Dracos, A., Magliola, M., Stacchini, A., Stacchini, P., Silano, V. (1989). A basis for estimation of consumption: literature values for selected food volatiles. Part III. *Food Addit. Contam.*, 6(2), 235-267.

Mantovani, A., Stazi, A. V., Macrì, C., Ricciardi, C., Piccioni, A., Badellino, E. (1989). Pre-natal (segment II) toxicity study of cinnamic aldehyde in the Sprague-Dawley rat. *Food. Chem. Toxicol.*, 27(12), 781-786.

Progetto VALUTAZIONE E PIANIFICAZIONE DEI SERVIZI SANITARI**Sottoprogetto 1. - Valutazione tecnologica**

L'attività valutativa si è andata sempre più caratterizzando operando nel campo dei dispositivi impiantabili e della strumentazione ospedaliera.

Per quanto riguarda la prima sono state acquisite possibilità strumentali e si sono raggiunte competenze che permettono oggi all'Unità Operativa di valutare le protesi valvolari cardiache con gli stessi protocolli utilizzati dalla FDA nei laboratori di Rockville (USA) e dal DHSS nell'Ospedale di Sheffield (UK).

Nell'ambito del monitoraggio dell'esperienza italiana (effettuata dal CNR - Progetto ICAROS) dei sistemi di assistenza ventricolare quali il ponte al trapianto, si è realizzato un "data base" con i dati dei pazienti assistiti nell'anno 1989 ed è stata presentata pertanto proposta di partecipazione come Unità Operativa all'Azione Concertata "Heart" della Comunità Economica Europea.

Per quanto riguarda la valutazione della strumentazione ospedaliera l'attività si è svolta principalmente nella messa a punto di tutte le caratteristiche da controllare in un programma di gestione automatico di manutenzione. Questo è stato frutto di una sperimentazione prototipale con le Regioni Friuli-Venezia Giulia e Piemonte e di uno studio di una metodologia di intervento per la manutenzione della strumentazione ospedaliera nei paesi in via di sviluppo, che ha portato ad una convenzione con il Ministero degli Affari Esteri per la sua applicazione in Mozambico.

Sottoprogetto 2. - Valutazione di interventi per problemi di particolare rilevanza

Sono proseguiti gli studi sulla valutazione dei servizi sanitari orientati in vari settori: l'eccesso di morti evitabili che in Italia è particolarmente evidente per il morbo di Hodgkin, per la colelitiasi e le colicistiti, il problema della soddisfazione dei pazienti e il meccanismo di accreditamento reciproco tra gli operatori degli stessi servizi.

Gli studi epidemiologici in campo psichiatrico, anch'essi orientati ai servizi, hanno identificato, in un campione di 700 famiglie, il 16% di soggetti con disturbi psichiatrici. Nell'ambito invece dei ricoverati negli ospedali psichiatrici è stato dimostrato un eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale.

Nel settore dell'epidemiologia geriatrica orientata ai servizi, è in corso di valutazione la procedura da adottare per uno studio longitudinale e per le indicazioni alla riabilitazione.

E' stata sperimentata su 174.000 dimissioni ospedaliere una nuova scheda nosologica e sono stati adottati vari indicatori destinati a valutare l'impiego delle risorse.

Nel settore degli incidenti sono stati attivati sistemi di registrazione che permettono in forma interattiva di interrogare una banca-dati che comprende l'identificazione di possibili fattori di rischio. In questo stesso settore è stato dato un contributo fondamentale per definire i limiti legali dell'alcoolemia nei conducenti e per definire le condizioni di esonero all'uso della cintura di sicurezza. Infine sono stati studiati i fattori prognostici del trauma cranico grave.

Alla conclusione della prima fase di studio sulla promozione e sicurezza di qualità in citoistopatologia ginecologica, che ha dimostrato molte carenze nei laboratori pubblici, sono stati elaborati dei protocolli standard per programmi di controllo di qualità.

La sorveglianza dell'interruzione volontaria di gravidanza ha documentato una riduzione di eventi del 23,7% (in valori assoluti) tra il 1982 e il 1988. Tale riduzione è attribuibile al maggiore e/o migliore uso di metodi contraccettivi.

Il progetto VIDEOFAR, che si è recentemente concluso, rappresenta un sistema di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche. Esso ha consentito di produrre "software" e modelli di analisi dati che troveranno in futuro estensione anche in campo ospedaliero.

In campo terapeutico sono stati messi a punto modelli matematici per la stima dei rischi in competizione.

Pubblicazioni

Sottoprogetto 1:

Angeloni, A., Barbaro, V., Bartolini, P., Ialongo, D. (1989). Integrated data base with functional and technical characteristics of pacemakers introduced into Italian market. In: *Banche di dati integrate in cardiologia*. 2. Censimento dell'ANMCO. Bardonecchia, 13-15 marzo 1989. Bologna, Centro Scientifico Editore. pp. 61-69.

Barbaro, V., Bartolini, P., Daniele, C., Fierle, M., Grigioni, M. (1989). Technological assessment of prosthetic heart valves in Italy. In: *Medicon 89. Proceedings of the 5. Mediterranean conference on Medical and biological engineering*. Patras (Greece), August 29 - September 1, 1989. G. Nikiforidis, N. Pallikarakis, B. Proimos (Eds). University of Patras. P1-4, pp. 76-77.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donninelli, M., Fierli, M., Grigioni, M., Ialongo, D. (1989). Interference of static magnetic fields with pacemaker functional mode. In: *Medicon 89. Proceedings of the 5. Mediterranean conference on Medical and biological engineering*. Patras (Greece), August 29 - September 1, 1989. G. Nikiforidis, N. Pallikarakis, B. Proimos (Eds). University of Patras. P2-17, pp. 196-197.

Sottoprogetto 2:

Carnevale, T., Spinelli, A., Palladino, R., Maiore, A. (1989). Educazione contraccettiva e aborto ripetuto. *Ricerca intervento. Quad. Riv. Serv. Soc.*, 14, 83-106.

Carpiniello, B., Carta, M., Camera, A., Veltro, F., Morosini, P.L., Rudas, N. (1989). Disturbo schizofrenico, disabilità sociale e carico familiare. In: *Progressi in psichiatria*. A cura di P. Pancheri e G.C. Reda. 37. Congresso nazionale della Società Italiana di Psichiatria. Roma, 6-7 febbraio 1989. Roma, CIC Edizioni Internazionali. Vol. 4(2), pp. 711-717.

Carpiniello, B., Carta, M., Sannais, C., Defraia, A.L., Veltro, F., Morosini, P.L., Rudas, N. (1989). La mortalità nei pazienti psicotici cronici. In: *Progressi in psichiatria*. A cura di P. Pancheri e G.C. Reda. 37. Congresso nazionale della Società Italiana di Psichiatria. Roma, 6-7 febbraio 1989. Roma, CIC Edizioni Internazionali. Vol. 4(2), pp. 129-136.

Carta, M., Carpiniello, B., Morosini, P.L., Sannais, C., Demontis, D., De Cherchi, F., Paulis, M., Cicone, V., Rudas, N. (1989). Primi risultati di un'indagine epidemiologica psichiatrica di comunità. In: *Progressi in psichiatria*. A cura di P. Pancheri e G.C. Reda. 37. Congresso nazionale della Società Italiana di Psichiatria. Roma, 6-7 febbraio 1989. Roma, CIC Edizioni Internazionali. Vol. 4(2), pp. 963-968.

Carta, M., Morosini, P.L., Carpiniello, B., Pintor, G., Orrù, W., Rudas, N. (1989). La valutazione del grado di autonomia nei pazienti psicotici cronici. In: *Progressi in psichiatria*. A cura di P. Pancheri e G.C. Reda. 37. Congresso nazionale della Società Italiana di Psichiatria. Roma, 6-7 febbraio 1989. Vol. 4(2), pp. 351-358.

Ceddia, T., Branca, M., Cassone, A. (1989). *Gardnerella vaginalis*: ruolo di un microorganismo emergente quale agente vaginopatico e suo inquadramento nell'ecosistema microbico vaginale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25(2), 229-252.

Coen, G., Mazzaferro, S., Costantini, S., Ballanti, P., Carrieri, M.P., Giordano, R., Smacchi, A., Sardella, D., Bonucci, E., Taggi, F. (1989). Bone aluminum content in predialysis chronic renal failure and its relation with secondary hyperparathyroidism and 1,25(OH)₂D₃ treatment. *Miner. Electrol. Metab.*, 15, 295-302.

Grandolfo, M., Spinelli, A. (1989). L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia. In: *Atti del 2. Convegno nazionale A.GI.CO*. Roma, 11-13 dicembre 1986. Roma, MedItalia. pp. 9-38.

Morosini, P. (1989). Valutazioni di qualità e sistema informativo. In: *Progetto salute*. 1989. Roma, Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio. Vol. 2(Suppl. 3/4), pp. 21-23.

Morosini, P., Goldoni, L., Banchemo, A. (1989). Elementi fondamentali per la valutazione delle istituzioni residenziali per anziani non autosufficienti. *QA*, 1/2, 33-39.

Morosini, P., Veltro, F. (1989). A critical appraisal of papers describing Italian psychiatric services. *Int. J. Soc. Psychiatr.*, 35(1), 110-119.

Servadei, F., Faccani, G., Roccella, P., Seracchioli, A., Godano, U., Ghadirpour, R., Naddeo, M., Piazza, G., Carrieri, P., Taggi, F., Pagni, C.A. (1989). Asymptomatic extradural haematomas. Results of a multicenter study of 158 cases in minor head injury. *Acta Neurochir. (Wien)*, 96, 39-45.

Spinelli, A., Grandolfo, M.E., Pediconi, M. (1989). Gravidanza, IVG e contraccezione tra le adolescenti. *Quad. Riv. Serv. Soc.*, 14, 61-65.

Spinelli, A., Grandolfo, M.E., Pediconi, M., Timperi, F., Andreozzi, S. (1989). Contraccezione e IVG nel contesto italiano: indicatori per la programmazione. *Quad. Riv. Serv. Soc.*, 14, 23-31.

Taggi, F., Iascone, P. (1989). Alcuni risultati di interesse sanitario relativi all'entrata in vigore della Legge sull'uso obbligatorio del casco di protezione nella guida dei veicoli a due ruote motorizzate. *Boll. Coll. Med. Ital. Trasp.*, 1, 30-33.

Taggi, F., Macchia, T., Mancinelli, R., Dracos, A., Martinangeli, A., Avico, U. (1989). Alcol ed incidenti stradali: aspetti epidemiologici e problemi di rilevazione. *Alcologia*, 1(3), 207-215.

Taroni, F. (1989). Using DRGs for internal management: lessons from the Italian DRG-project. In: *Diagnosis related groups in Europe*. F.H. Roger-France, G. De Moor, J. Hofdijk, L. Jenkins (Eds). Ghent (Belgium), Goff BVBA. pp. 205-208.

PAGINA BIANCA

PROBLEMATICHE E PROSPETTIVE FUTURE

Accanto a problemi di spazio, senz'altro di vitale importanza ma comuni a molte altre istituzioni di ricerca che hanno edifici costruiti oltre cinquanta anni fa, esistono problemi di gestione legati alla figura giuridica dell'Istituto, che, in quanto amministrazione dello Stato, deve seguire normative di contabilità mutate sempre dall'organizzazione ministeriale, e quindi più adatte per strutture burocratiche che scientifiche.

Un ente scientifico, anche a carattere statale, necessita di una diversa organizzazione del lavoro che richiede una flessibilità e una dinamicità di meccanismi legislativi procedurali che tengano conto dell'atipicità della struttura e della diversità di funzioni cui deve adempiere. Appare evidente che uno dei problemi principali, senz'altro prioritario, è quello dell'autonomia gestionale e contabile.

Un altro problema, ugualmente importante, riguarda la ripartizione dell'organico del personale dell'Istituto, che è fissato per legge. Il risultato di questa articolazione dà una figura piramidale, troppo larga alla base, che non permette un adeguato sviluppo professionale di alcune unità di personale che sono manifestamente sottoinquadrate. Dal momento che le professionalità più elevate non sono facilmente reperibili sul mercato, è necessario disporre di meccanismi diversi di reclutamento e di accesso alle carriere, nonché di più efficienti forme d'incentivazione, sia per limitare il sottoinquadramento e le conseguenti frustrazioni che per rispondere più facilmente alle possibili evoluzioni nella domanda di personale qualificato.

L'eccessiva frammentazione dell'attività di ricerca nell'ambito dei progetti dell'ISS costituisce un altro problema rilevante. Si ricorda che l'Istituto ha svolto nell'ultimo quinquennio attività di ricerca distribuiti su sei progetti per un totale di 42

sottoprogetti e 242 linee di ricerca. Una ricompattazione su un più ridotto numero di tematiche potrebbe favorire il raggiungimento di quella "massa critica" che permetterebbe di affrontare, con un maggior scambio di idee e di esperienze, i problemi di ricerca di maggior rilievo ed ottenere risultati più tempestivi.

A questa posizione, senza alcun dubbio logica, vengono opposti argomenti quali: a) i meccanismi di "massa critica" tagliano fuori i singoli ricercatori con idee brillanti; b) una forte concentrazione di "massa critica" a fronte di uno sviluppo di carriera può essere sfavorevole al giovane ricercatore (come, infatti, convincere il giovane ricercatore ad avventurarsi in attività "a rischio", specialmente per la sua carriera scientifica, anche se interessanti da affrontare?); c) l'esclusione di un certo numero di ricercatori da molti finanziamenti di ricerca per l'impossibilità di seguire canali "alla moda" che vengono privilegiati; non a caso si sta verificando un eccesso di burocratizzazione per l'accesso ai fondi pubblici di ricerca (modulistica di difficile interpretazione, richiedente spesso dati non essenziali per la valutazione del progetto).

In prospettiva si dovrà cercare di rispondere prima di tutto a molti dei quesiti suesposti, tenendo tuttavia nel debito conto che la pluralità degli indirizzi di ricerca ha finora permesso di far fronte a situazioni d'emergenza e ad assicurare tempestivi interventi su diversi fronti.