

SENATO DELLA REPUBBLICA

XII LEGISLATURA

Doc. **XXIX**

N. 2

RELAZIONE

SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
PER L'ESERCIZIO FINANZIARIO 1995 E SUI RISULTATI
DELL'ATTIVITÀ SVOLTA NEGLI ESERCIZI 1993-1994

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

PRESENTATA DAL MINISTRO DELLA SANITÀ

(GUZZANTI)

Comunicata alla Presidenza il 13 aprile 1996

12-SAN-ISS-0002-0

STABILIMENTI TIPOGRAFICI CARLO COLOMBO

INDICE

Relazione sul programma dell'Istituto superiore di sanità per l'esercizio finanziario 1995 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1993	<i>Pag.</i>	5
Dati sintetici sull'attività istituzionale	»	11
Attività di ricerca	»	31
Programma di attività per il 1995	»	137
Relazione sul programma dell'Istituto superiore di sanità per l'esercizio finanziario 1996 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1994	»	147
Attività istituzionale	»	153
Attività di ricerca	»	181
Prospettive future	»	213
Allegati	»	219

RELAZIONE
SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
PER L'ESERCIZIO FINANZIARIO 1995 E SUI RISULTATI
DELL'ATTIVITÀ SVOLTA NEGLI ESERCIZI 1993-1994

SOMMARIO

Istituto superiore di sanità	Pag.	9
Dati sintetici sull'attività istituzionale	»	11
Introduzione	»	13
Pianta organica	»	13
Riordino dell'Istituto	»	13
Risorse umane	»	14
Finanziamenti	»	15
Attività di controllo e consulenza	»	20
Attività culturale e didattica	»	22
Attività di documentazione	»	25
Biblioteca	»	26
Attività editoriali	»	28
Attività di ricerca	»	31
Introduzione	»	33
Progetto « Ambiente »	»	34
Progetto « Farmaci »	»	65
Progetto « Patologia infettiva »	»	75
Progetto « Patologia non infettiva »	»	97
Progetto « Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari »	»	123
Progetto « Sicurezza d'uso degli alimenti »	»	132
Programma di attività per il 1995	»	137
Attività di ricerca finanziata sul Fondo sanitario nazionale	»	139
Progetto sangue	»	140
Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo	»	141
Progetto nazionale tubercolosi	»	141

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Epatite virale	Pag.	142
Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso ..	»	143
Sclerosi multipla	»	143
Progetti di ricerca sull'AIDS	»	144
VIII Progetto di ricerca AIDS	»	144
Aspetti etici, psico-sociali, giuridici comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS	»	145

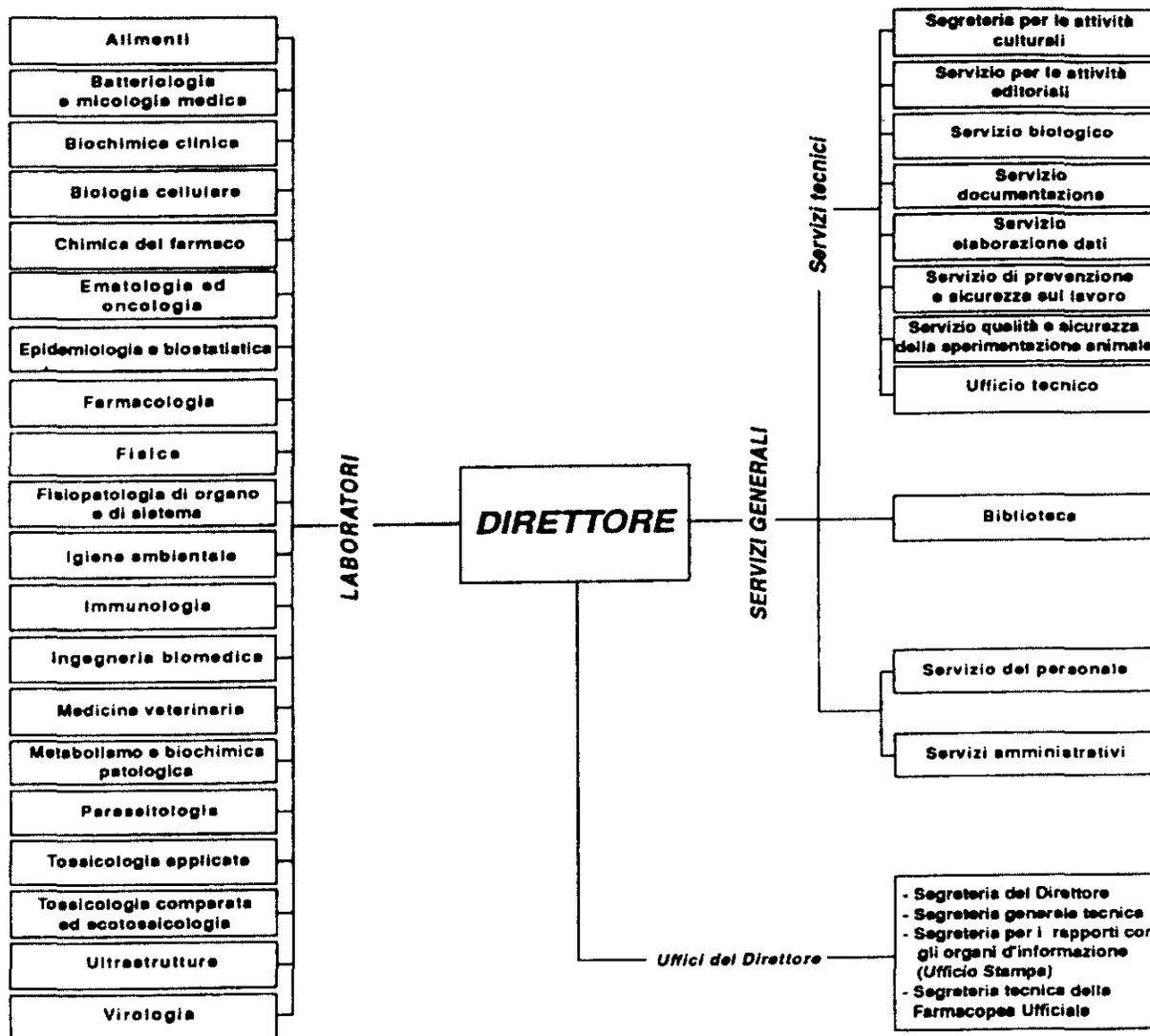
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ.

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza tecnico-scientifica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934, dipende dal Ministro per la sanità ed è dotato di strutture ed ordinamenti particolari e di autonomia scientifica. Dal 1978, sulla base dell'articolo 9 della legge del 23 dicembre, n. 833, l'Istituto è l'organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale (SSN). Si articola attualmente in 20 laboratori, 7 servizi tecnici, i servizi amministrativi e del personale e la biblioteca.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria, l'Istituto esplica attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica e segue controlli di Stato, controlli analitici ed esami tecnici 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 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.

Esso svolge inoltre ricerche in collaborazione con istituzioni scientifiche nazionali ed internazionali, quali l'OMS e la CEE.



Struttura dell'Istituto Superiore di Sanità

**DATI SINTETICI
SULL'ATTIVITÀ ISTITUZIONALE**

INTRODUZIONE.

Gli eventi più rilevanti del 1993, dal punto di vista giuridico e amministrativo, sono stati due: la rideterminazione delle dotazioni organiche e la legge sul riordino dell'Istituto.

PIANTA ORGANICA.

Con la rideterminazione della pianta organica, pubblicata nel *Bollettino ufficiale* del Ministero della sanità, Anno 36° del marzo 1993, ai sensi del 4° comma, lettera *b*) dell'articolo 13 del decreto del Presidente della Repubblica 12 febbraio 1991, n. 171, sarà possibile incrementare l'Istituto con unità di personale fortemente specializzato, come si conviene in un ente di ricerca, che sia in grado di fornire un valido supporto ai sempre più impegnativi compiti nel campo delle attività istituzionali, nonché a quelli che l'evoluzione tecnico-scientifica fa prevedere per il futuro.

Oltre alla figura del ricercatore, in un Istituto che si muove verso sempre più qualificanti e vasti ambiti di attività, assumono rilievo determinante anche l'istituzione del ruolo del tecnologo per la gestione dei servizi e il personale della struttura amministrativa che, nello svolgimento dei compiti naturalmente connessi a quelli dei settori tecnici, opera un continuo sforzo di razionalizzazione interna, per assicurare crescenti livelli di efficacia.

È rimasto, tuttavia, insoluto il problema relativo all'organico degli operatori tecnici di laboratorio e di reparto, che sono essenziali per il lavoro di ricerca e per il funzionamento e la manutenzione di determinate apparecchiature. Se i tecnici sono troppo scarsi in numero rispetto al numero dei laureati, parte del tempo di questi va speso in lavori di carattere tecnico, più facilmente eseguibili da personale degli altri livelli.

RIORDINO DELL'ISTITUTO.

Le disposizioni contemplate nel Decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, riguardante il « Riordino dell'Istituto superiore di sanità, a

norma dell'articolo 1, comma 1, lettera *h*) della legge 23 ottobre 1992, n. 421 », pubblicato sulla *Gazzetta ufficiale*, serie generale n. 180, ridefiniscono la natura, le funzioni e i criteri di organizzazione dell'Istituto.

Questo decreto legislativo riformula, integrandoli e completandoli, i compiti della legge n. 519 del 1973. Vengono pertanto abrogati gli articoli della precedente legge di regolamentazione dell'Istituto (legge 7 agosto 1973, n. 519) che sono in contrasto o incompatibili con il presente decreto.

Per quanto concerne le disposizioni relative ai criteri di organizzazione, deve essere emesso un nuovo regolamento con cui vengono disciplinati la composizione, la durata e il funzionamento degli organi direttivi, nonché le modalità dell'organizzazione dell'Istituto in strutture operative.

Si prevedono mutamenti sia nelle funzioni sia nella composizione dei membri che fanno parte degli organi collegiali dell'Istituto, il Comitato amministrativo e il Comitato scientifico; inoltre, per la prima volta, verranno istituiti i Dipartimenti, con funzioni di coordinamento del lavoro svolto da più laboratori e servizi, al fine del migliore utilizzo delle risorse finalizzate a specifici programmi o alla razionalizzazione delle attività scientifiche dell'Istituto. Ciò consentirà all'Istituto di effettuare un processo di revisione di tutte le sue attività, sia superando i limiti della normativa del 1973, sia adeguando la struttura all'evoluzione dei compiti di cui l'Istituto è stato investito nel corso degli ultimi venti anni. L'attuazione della nuova normativa permetterà non soltanto di rivedere criticamente, nella sua globalità, le funzioni dell'Istituto, ma anche di tentare di promuovere il processo di partecipazione a progetti di interesse comunitario e internazionale.

Un'adeguata programmazione della ricerca scientifica richiede un periodo abbastanza lungo per far sì che gli obiettivi prefissati possano essere raggiunti e soddisfatti. L'aver indirizzato l'articolazione dell'ente verso strutture operative più agili sarà sicuramente di notevole utilità ai fini del superamento di alcune limitazioni derivanti da una legislazione statale non sufficientemente flessibile e sempre più di difficile applicazione ad un ente di ricerca.

RISORSE UMANE.

In merito al personale in organico, parallelamente all'incremento di compiti, l'Istituto ha subito, nel corso dell'ultimo decennio, gli effetti del blocco delle assunzioni contenuto in diverse disposizioni di legge; blocco esteso recentemente alle carriere dei ricercatori e dei dirigenti di ricerca con la pubblicazione del decreto del Presidente della Repubblica del 12 febbraio 1991, n. 171, che ha sottoposto alla contrattazione triennale anche queste figure professionali. Il risultato di tali norme è che, come si evince dai dati riportati in tabella 1, il numero complessivo delle unità facenti parte della dotazione organica è rimasto pressoché invariato negli ultimi cinque anni.

In aggiunta al personale di ruolo non bisogna tuttavia dimenticare che l'Istituto concede borse di studio e contratti a tempo determinato a personale esterno (tabella 2) che collabora attivamente allo svolgimento del lavoro, sia a livello di ricerca scientifica sia con mansioni di supporto alla ricerca stessa.

Tabella 1. - Personale di ruolo 1989-1993

	1989	1990	1991	1992	1993
Dirigenti di ricerca	92	102	114	116	115
Ricercatori	244	223	243	269	270
Tecnologi	-	-	-	-	4
Dirigenti amministrativi	13	13	12	12	11
Funzionari amministrativi	88	85	80	74	77
Specialisti tecnici enti ricerca	282	316	292	294	317
Assistenti tecnici	524	538	519	520	513
Assistenti d'amministrazione	119	120	116	113	107
Operatori tecnici	26	13	32	13	5
Totale	1.388	1.410	1.408	1.411	1.419

Tabella 2. - Personale contrattista, borsista e ospite 1989-1993

	1989	1990	1991	1992	1993
Contrattisti	405	324	324	662*	652*
Borsisti	22	30	30	22	22
Ospiti	219	246	246	223	272
Totale	646	600	600	907	946

* Di cui 142 collaboratori esterni del Progetto "Pertosse"

Inoltre, in base a quanto stabilito nel Decreto ministeriale del 2 novembre 1979, l'ISS ha da sempre accolto ospiti non retribuiti nei suoi laboratori e servizi. Negli anni '70 lo strumento dell'ospitalità fu utilizzato da laureandi che intendevano portare avanti una tesi sperimentale nell'ambito delle ricerche e delle sperimentazioni dell'ISS, così come da laureandi che necessitavano di tirocinio professionale o diplomati in materie tecniche per un periodo di apprendistato. Tale situazione determinava, anche tramite le borse di studio, un vivaio di personale già addestrato da poter inserire, dopo concorso, nell'organico dell'ISS.

Attualmente, le 272 persone che usufruiscono di ospitalità (260 unità sono accolte nei laboratori e 12 nei servizi) sono così ripartite, in base ai titoli di studio: 86 laureati, 76 laureandi, 109 diplomati, 1 con licenza media.

FINANZIAMENTI.

I dati relativi al bilancio dell'Istituto vengono riportati nella tabella 3 che suddivide i fondi assegnati, nell'arco degli ultimi cinque anni, in due blocchi: la gestione di competenza, cioè i fondi assegnati all'Istituto per legge, e i finanziamenti extra-murali che provengono all'Istituto da altri enti nazionali ed internazionali come contributo per l'esecuzione di particolari ricerche che rientrano nei suoi settori di intervento istituzionale.

Come è ormai prassi comune in tutte le istituzioni di ricerca scientifica anche l'Istituto si avvale infatti di convenzioni stipulate con organiz-

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 3. - Fondi assegnati (milioni di lire) 1989-1993

Gestione di competenza	1989	1990	1991	1992	1993
Acquisto di beni e servizi	19.901	20.178	25.897	51.040	48.753
Spese per il personale	55.218	56.989	60.463	78.190	80.932
Spese per la ricerca scientifica	7.000	7.000	7.000	11.000	12.000
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000	4.000	4.000	-	-
AIDS	50.000*	55.000	84.000	104.000	74.000
Totale	136.119	143.167	181.360	244.230	215.685
Finanziamenti da altri enti	1989	1990	1991	1992	1993
CNR	2.374	473	1.853	1.477	2.696
Ministero Affari Esteri	9.027	20.212	3.457	3.598	5.035
Altri enti pubblici e locali	1.351	2.115	824	3.791	1.085
Altre amministrazioni centrali	550	1.375	600	-	392
Finanziamenti dall'estero	2.529	3.230	1.100	3.551	5.747
Totale	15.831	27.405	7.834	12.417	14.955
Totale complessivo	151.950	170.572	189.194	258.647	230.640

* Nel 1988 sono stati assegnati all'Istituto, per il biennio 1988-1989, 100.000 milioni di lire per la lotta e prevenzione dell'AIDS (Cap. 4550). La cifra totale erogata è stata pertanto ripartita tra i due anni cui si riferisce il finanziamento.

zazioni pubbliche o private che conducono indagini e accertamenti nelle stesse sfere di interesse. Come emerge dai dati riportati in tabella 4, notevole è il numero di « contratti di ricerca », a livello nazionale, con il Consiglio nazionale delle ricerche e, in ambito internazionale, con la CEE e l'OMS. Sotto la voce « altri » viene citato il numero complessivo di accordi intercorsi con enti nazionali di minore rilievo, quali ministeri, enti locali, università, centri di ricerca, eccetera.

Tabella 4. - Convenzioni 1989-1993

Enti	1989	1990	1991	1992	1993
CEE	27	23	10	9	33
CNR	68	26	45	43	56
OMS	10	5	1	6	7
Altri	83	114	41	26	64
Totale	188	168	97	84	160

In aggiunta ai finanziamenti suddetti, l'Istituto usufruisce di proprie entrate (tabella 5) che provengono dai servizi prestati in base alle normative di legge. Rientrano in questa voce gli accertamenti inerenti ai dispositivi medici impiantabili, i controlli di stato (cfr. tabella 6), le analisi di revisione e gli altri servizi a pagamento resi a terzi.

Tabella 5. - Consuntivo delle entrate (milioni di lire) 1989-1993

Entrate	1989	1990	1991	1992	1993
Controlli e altri servizi prestati	928	1.079	3.244	3.536	3.105

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 6a. - Controlli 1989-1993

Settori e tipi di attività	1989	1990	1991	1992	1993
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	635	537	955	1.500	960
Alimenti lipidici	577	463	500	420	211
Chimica dei cereali	332	323	300	390	250
Contaminazione da contenitori	-	35	8	-	30
Controlli istologici e biotossicologici	22	41	14	-	-
Dietetici	205	228	282	76	46
Igiene delle tecnologie alimentari	510	569	635	525	584
Microbiologia degli alimenti	522	699	474	503	557
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	263	847	607	181	219
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	229	265	259	177	237
AMBIENTE					
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	19	87	70	160	107
Analisi chimiche e microbiologiche di fanghi industriali e civili e del suolo	66	27	-	29	-
Analisi chimiche di TCDD e affini	15	100	100	174	-
Analisi quali-quantitative di amianto ed altre fibre minerali	28	113	96	19	6
Controlli in ambienti confinati	11	-	13	-	-
Controlli biotossicologici	70	142	37	-	228
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	78	6	5	5	7
Pesticidi	170	126	131	144	-
Radiazioni ionizzanti	11	3	2	21	-
Radiazioni non ionizzanti	14	2	-	-	-
FARMACI E COSMETICI					
Albumina e altri emoderivati	2	-	1	1	7
Analisi elementari	2.000	3.500	2.503	2.800	2.683
Cosmetici	12	1	1	2	3
Diagnostici <i>in vitro</i>	223	303	207	213	229
Immunoglobuline	62	40	34	73	41
Presidi chimici	3	1	-	-	-
Presidi medico-chirurgici	430	581	391	400	166
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	17	-	1	3	-
- Vaccini batterici	46	86	-	76	84
- Vaccini virali	200	295	230	311	168
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	4	4	3	-	3
- Vaccini batterici	16	18	20	11	30
- Vaccini virali	32	55	60	37	34
Soluzioni infusionali	97	30	14	6	26
Sostanze ad azione curarizzante	39	72	47	-	1
Specialità medicinali	161	148	171	120	129

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 6a. - *Segue*

Settori e tipi di attività	1989	1990	1991	1992	1993
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.745	667	1.281	1.337	1.289
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1.449	1.682	916	1.105	754
Identificazione e tipizzazione di virus influenzali	120	46	86	55	-
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	-	165	117	105	105
Sorveglianza	-	1	1	1	3
Totale	10.435	12.308	10.572	10.980	9.197

Tabella 6b. - *Pareri 1989-1993*

Settori e tipi di attività	1989	1990	1991	1992	1993
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	27	30	20	20	13
Alimenti lipidici	4	10	8	4	9
Biotossicologia	2	5	6	5	10
Chimica dei cereali	39	25	14	20	14
Contaminazione da contenitori	-	30	32	-	-
Dietetici	22	11	16	5	10
Microbiologia degli alimenti	30	10	11	6	12
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	16	17	-	-	15
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	55	328	299	109	280
Tecnologie alimentari	11	12	14	12	14
AMBIENTE					
Ambienti confinati	57	2	35	8	-
Amianto ed altre fibre minerali	11	7	16	1	7
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	54	31	12	28	12
Inquinanti delle acque	89	10	21	6	-
Inquinanti atmosferici	27	24	12	5	-
Inquinanti del suolo e fanghi	10	54	54	5	-
Mutagenesi/cancerogenesi	5	12	62	24	31
Pesticidi	54	224	163	355	36
Radiazioni ionizzanti	26	19	10	12	11
Radiazioni non ionizzanti	18	11	18	14	21
Valutazioni chimico-tossicologiche	174	32	117	51	74

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 6b. - *Segue*

Settori e tipi di attività	1989	1990	1991	1992	1993
FARMACI E COSMETICI					
Additivi per uso zootecnico	-	2	2	5	15
Albumina e altri emoderivati	8	1	21	24	17
Cosmetici	2	10	10	10	17
Diagnostici <i>in vitro</i>	536	660	759	825	866
Epidemiologia veterinaria	18	2	-	-	-
Immunoglobuline	26	39	14	41	18
Presidi chimici	1	-	-	-	-
Presidi medico-chirurgici	590	558	399	614	596
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	2	4	14	7	10
- Vaccini batterici	7	11	6	8	23
- Vaccini polisaccaridici	-	1	2	-	-
- Vaccini virali	117	12	-	-	9
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	-	-	-	2	-
- Vaccini batterici	6	10	-	5	34
- Vaccini virali	13	44	70	78	30
Soluzioni infusionali	12	-	-	5	-
Specialità medicinali	101	441	148	198	84
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	25	15	7	6	12
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	37	-	-	1	16
VARIE	16	68	61	110	77
Totale	2.248	2.782	2.453	2.629	2.393

Tabella 6c. - *Ispezioni 1989-1993*

Settori	1989	1990	1991	1992	1993
ALIMENTI	4	2	65	58	121
AMBIENTE	57	8	3	21	7
FARMACI	15	33	23	20	3
MALATTIE INFETTIVE	-	7	-	-	10
Totale	76	50	91	99	141

ATTIVITÀ DI CONTROLLO.

Secondo quanto stabilito dalla legge n. 519 del 1973, articolo 1, comma «elle», l'Istituto è sede della «Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti tecnici farmaceutici di nuova istituzione», che ha il compito di esprimere parere sull'innocuità e l'efficacia dei nuovi farmaci prima dell'immissione sul mercato. Il numero delle pratiche espletate dal 1989 ad oggi viene riportato nella tabella 7.

Tabella 7. - *Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione 1989-1993*

Pratiche pervenute	1989	1990	1991	1992	1993
Espletate:					
- con parere favorevole	18	24	15	31	14
- con parere non favorevole	3	1	9	29	-
In corso di esame	13	17	1	8	6
Restituite al Ministero	1	2	1	2	2
Totale	35	44	26	70	22

Sempre nel settore ispettivo, l'Istituto svolge un ruolo di coordinamento operativo nazionale delle attività di prelievo e di trapianto di organi e tessuti, effettua ispezioni ed esprime pareri in merito al rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (tabella 8).

Un altro settore, in cui l'Istituto interviene, è quello del controllo delle installazioni di apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica nucleare. I dati relativi alle domande di autorizzazione all'installazione pervenute in Istituto, agli accertamenti e ai pareri tecnici elaborati vengono riassunti nella tabella 9, che mostra la situazione relativa agli ultimi 5 anni e riporta, in nota, i compiti specifici e le modalità di intervento demandati all'Istituto dalle normative vigenti.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 8. - Ispezioni e pareri effettuati per il rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico* di parti di cadavere (Legge 21/2/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409) 1989-1993

Organi (prelievo e/o trapianto)	1989	1990	1991	1992	1993
Cartilagine-auricolare	-	-	-	-	1
Cornea	16	12	11	15	15
Cuore	6	1	5**	1	4
Cuore-polmone	-	-	-	-	2
Cute	1	1	3	-	-
Fegato	7	5	8	8	1
Fegato associato a rene	-	-	-	1	-
Intestino	-	-	-	1	-
Osso-cartilagine, tendine	1	2	3	2	-
Pancreas	6	4	2	8	1
Pancreas nel diabetico	-	-	-	1	-
Parti anatomiche osteo-articolari	-	-	-	1	-
Polmone	2	4	3	-	1
Rene	12	7	2	10	8
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	-	-	-	1
Rene-pancreas	-	-	-	2	1
Uretere	-	-	-	1	-
Totale	51	36	37	51	35

* La legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cura private

** Le cinque ispezioni citate nel 1991 comprendono anche casi di trapianto cuore-polmone.

Tabella 9. - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature diagnostiche a Risonanza Magnetica Nucleare, nel periodo 1989-1993

	Presidi	1989	1990	1991	1992	1993
Domande di autorizzazione all'installazione e uso pervenute all'ISS	Publici	3	3	3	9*	10*
	Privati	18	34	14	29*	7*
Accertamenti ispettivi dell'ISS	Publici	8	2	11	0	0
	Privati	17	24	37	1	0
Pareri tecnici elaborati dall'ISS	Publici	7	2	13	0	0
	Privati	12	23	40	1	0

* Per gli anni 1992 e 1993, a seguito dal DM 2 agosto 1991, il parere in merito all'installazione di apparecchiature diagnostiche a RM del gruppo A (sino a 2 tesla) è di competenza della regione o della provincia autonoma e la vigilanza, nel rispetto delle disposizioni in materia di requisiti e controlli di sicurezza, è demandata all'autorità sanitaria locale.

L'Istituto effettua controlli sulle installazioni in opera su richiesta del Ministero della Sanità, della regione o provincia autonoma o su iniziativa propria e riceve per conoscenza dai presidi le comunicazioni di avvenuta installazione con la relativa documentazione tecnico-scientifica.

L'installazione e l'esercizio delle apparecchiature RM del gruppo B (oltre 2 tesla) sono subordinate ad autorizzazione del Ministero della Sanità, previo esame della documentazione da parte dell'Istituto

ATTIVITÀ CULTURALE E DIDATTICA.

In un programma che a tutt'oggi non consente a livello nazionale, né regionale, un processo pianificato dell'attività di formazione continua del personale del Servizio sanitario nazionale (SSN), l'attività didattica svolta dall'ISS (tabella 10) si caratterizza come un'esperienza integrata nell'attività di ricerca propria dell'Istituto e, nel contempo, gestita da una struttura centrale specialistica. È questo un modello già sperimentato in altri paesi, con caratteristiche favorevoli rispetto sia ad una strategia accentrata che prevede lo svolgimento della didattica affidato esclusivamente a « specialisti » della formazione sia a progetti che prevedono l'inserimento della funzione stessa quale componente diffusa delle attività di ricerca, priva peraltro di una omogenea impostazione metodologica.

Tabella 10. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto 1989-1993

	1989	1990	1991	1992	1993
Congressi	33	56	57	41	52
Corsi	42	43	46	48	42
Conferenze e seminari	67	61	68	59	63
Riunioni di commissioni	101	131	40	49	40

Tale attività, che rientra nei compiti istituzionali attribuiti all'ISS sin dalla sua fondazione, si è sviluppata negli anni con una pianificazione annuale, in particolare a partire dal 1980, successivamente all'approvazione della legge di riforma sanitaria (articolo 9 della legge 833 del 1978).

Nel periodo 1980-1993 sono stati realizzati 332 corsi nei seguenti settori: alimenti, ambiente, documentazione biomedica, epidemiologia e valutazione dei servizi, farmaci e sostanze d'abuso, malattie infettive, patologia non infettiva, con una partecipazione di oltre 15.000 operatori. Le iniziative di aggiornamento vengono annualmente programmate tenendo conto delle esigenze che scaturiscono da uno scambio continuo con il personale delle strutture del SSN. Esse si basano, inoltre, sulle attività di ricerca svolte dai laboratori e dai servizi tecnici dell'ISS, in collaborazione con regioni, università, enti e organismi nazionali ed internazionali.

Nell'anno 1993 il programma si è caratterizzato rispetto ai precedenti per l'inserimento nel suo contesto di 13 corsi di nuova istituzione che si sono aggiunti agli altri già sperimentati per un totale di 42 iniziative di aggiornamento. I programmi sono costantemente aggiornati rispetto ai bisogni nuovi che si manifestano con l'evolversi dello sviluppo della società, dallo sviluppo delle tecnologie a specifici aspetti sanitari connessi all'immigrazione e alle maggiori opportunità di trasferimenti tra le varie aree mondiali.

Hanno partecipato ai corsi 1.354 operatori del SSN a livello regionale, multizonale e delle USL, dei quali 725 uomini e 629 donne. La maggioranza di coloro che si sono iscritti e che hanno preso parte ai corsi è risultata costituita da laureati in medicina (figura 1).

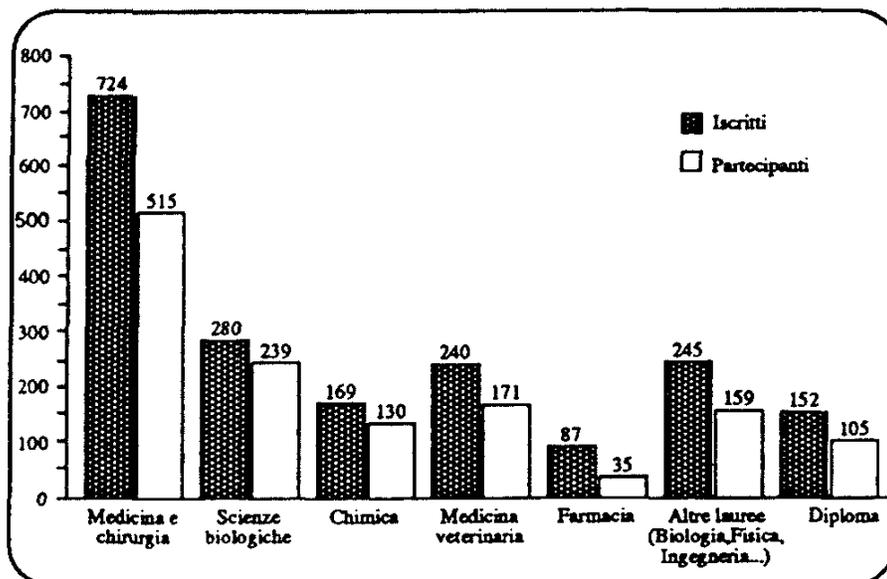


Figura 1. - Distribuzione per titolo di studio degli iscritti e dei partecipanti ai corsi di specializzazione e di aggiornamento dell'ISS nell'anno 1993

Nella figura 2 tale partecipazione è stata rilevata tenendo conto degli enti di appartenenza e nella figura 3 della distribuzione regionale delle domande di iscrizione e degli effettivi partecipanti. Si rammenta, a tal proposito, che, nell'ambito della selezione dei candidati, in base ai profili professionali risultanti dai *curricula* presentati e ai requisiti previsti per ciascun corso, il criterio applicato è anche quello che prevede un'equa rappresentanza regionale.

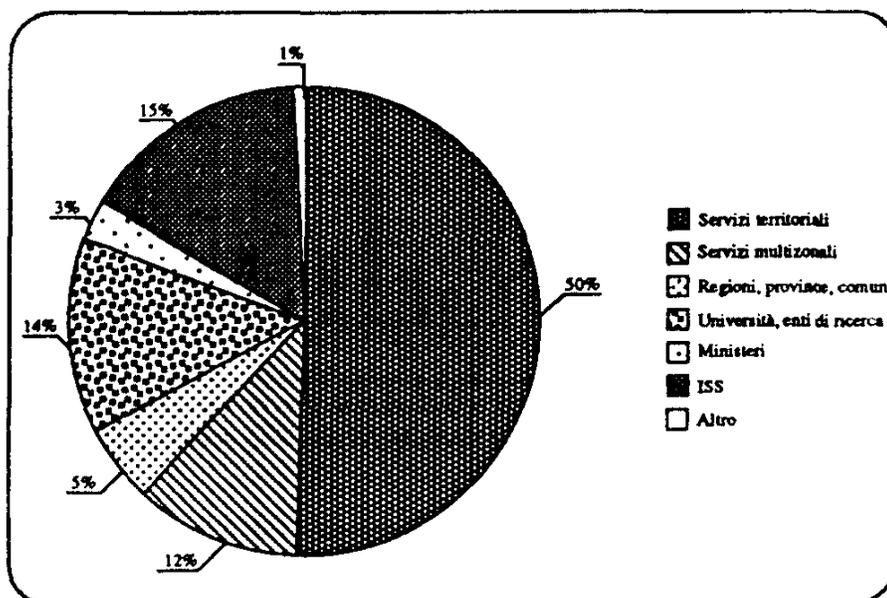


Figura 2. - Distribuzione per strutture di appartenenza dei partecipanti ai corsi di specializzazione e di aggiornamento dell'ISS nell'anno 1993

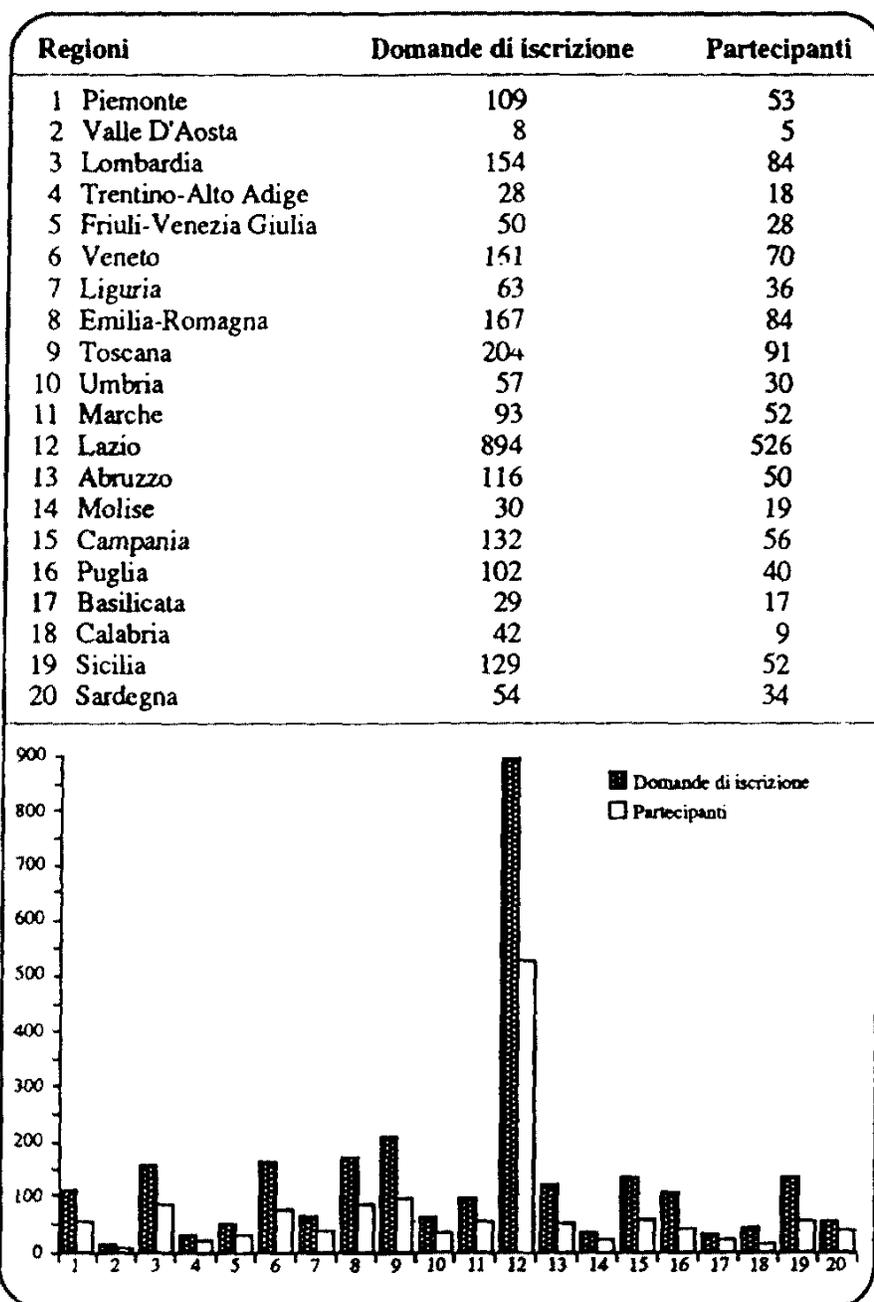


Figura 3. - Distribuzione regionale delle domande di iscrizione e dei partecipanti ai corsi di specializzazione e di aggiornamento dell'ISS nell'anno 1993

I docenti ed esercitatori che hanno preso parte all'attività del 1993 risultano come segue: 244 unità di personale dell'ISS (43 per cento) e 319 di personale esterno (57 per cento), di quest'ultimo il 42 per cento proviene da università ed enti di ricerca, il 32 per cento da personale del SSN, il 9 per cento da personale di ministeri vari, l'11 per cento da

organismi internazionali e da enti diversi, il 4 per cento da regioni e province e il restante 2 per cento da istituti stranieri.

Fra i corsi offerti dall'Istituto, si segnalano, in particolare, quelli organizzati nell'ambito delle iniziative di due centri di collaborazione OMS che hanno sede nell'ISS.

Si sono svolti, infatti, i nuovi corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal « Centro di collaborazione OMS per la ricerca e la formazione in sanità pubblica veterinaria » che ha allargato la sua sfera d'azione e ha associato anche la FAO nelle sue attività di intervento in diversi paesi in via di sviluppo, soprattutto del Mediterraneo ed africani, particolarmente nel campo della sorveglianza delle zoonosi ed altre malattie connesse con le attività zootecniche e parazootecniche, del controllo dell'echinococcosi/ idatidosi e della leishmaniosi, dell'igiene urbana veterinaria e dell'organizzazione dei servizi.

Nell'ambito delle attività svolte dal « Centro collaborativo OMS per la formazione e la ricerca nei sistemi sanitari di base », è stato portato a termine, nella sua settima edizione, il « Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari di base nei paesi in via di sviluppo », che ha riscosso un notevole successo all'estero, dimostrato dall'aumento delle adesioni rispetto agli anni precedenti. Tutti i candidati prescelti sono stati intervistati, preliminarmente, a cura dello staff del corso o del personale di cooperazione sanitaria presente presso le rappresentanze italiane, con ciò contribuendo a migliorare ed approfondire i rapporti di stretta collaborazione con gli esperti sanitari del Ministero degli affari esteri.

In merito all'attività congressuale, nell'anno 1993 si sono tenuti in Istituto 52 congressi/convegni, di cui 8 a carattere internazionale; degli stessi, 29 risultano ospitati, per un totale di 56 giornate congressuali.

I congressi organizzati dall'ISS sono risultati 6 e 17 quelli organizzati congiuntamente ad altre istituzioni; di questi 23, la maggior parte ha utilizzato il supporto organizzativo della Segreteria per le attività culturali dell'Istituto, oltre a personale interno all'ISS, mentre solo 2 dei 17 suddetti hanno utilizzato agenzie esterne per l'organizzazione.

Le 63 conferenze (in questa voce rientrano anche i seminari) svoltesi in Istituto sono state tenute da 64 relatori di cui: 12 ricercatori e dirigenti di questo Istituto e 52 ricercatori di nazionalità italiana ed estera.

ATTIVITÀ DI DOCUMENTAZIONE.

L'effervescenza del mercato dell'informazione, che vede la crescente prevalenza di nuove basi di dati, ha portato ad un notevole incremento nelle attività svolte per l'ampliamento/aggiornamento delle fonti di informazione e l'addestramento professionale del personale addetto, nonché ad un'attenta valutazione di quanto di innovativo è a disposizione, in vista di una eventuale acquisizione.

In qualità di Centro di riferimento nazionale MEDLARS, un sistema per l'analisi e il reperimento della letteratura biomedica, creato dalla National Library of Medicine (NLM) di Bethesda (USA), il Servi-

zio documentazione dell'Istituto provvede alla divulgazione del sistema e all'aggiornamento degli operatori degli enti pubblici e privati che hanno ottenuto l'accesso alla base di dati. Svolge, nel contempo, un'attività di consulenza per i centri MEDLARS collegati che va dalla richiesta di messa a punto di strategie di ricerca particolarmente complesse, ad indicazioni sugli archivi più idonei da consultare per specifiche tematiche, ad informazioni sulle reti di telecomunicazioni e sui principali « host computers » presenti sul mercato. Nel 1993, l'attività di gestione dei centri MEDLARS ha comportato un nuovo accordo con tutte le istituzioni italiane collegate, in seguito alla pubblicazione della legge che ha introdotto un adeguamento delle tariffe e delle modalità di accesso al sistema.

Inoltre, l'esperienza del servizio nel settore della comunicazione « on line » ha fatto sì che esso sia stato consultato dall'utenza più varia sui problemi relativi all'utilizzazione ottimale delle fonti di informazione e, più in generale, sulle problematiche collegate all'« on line », che prescindevano dalla sua qualifica di Centro di riferimento MEDLARS. Infatti, il Servizio documentazione, oltre alla NLM di Bethesda, accede ad un numero rilevante di archivi in tutti i settori della scienza e tecnologia.

Le basi e le banche dati accessibili « on line » sono:

National Library of Medicine (NLM) - Bethesda;

European Space Agency/Information Retrieval System (ESA/IRS) - Frascati;

Scientific Technical Network (STN) - Karlsruhe;

DATA STAR - Berna;

European Commission Host Organization - Lussemburgo;

OMS - Copenhagen;

Italcable, Multi Accesso Guidato Informazione Computerizzata (MAGIC) - Roma.

BIBLIOTECA.

La Biblioteca dell'Istituto che, per la sua ricchissima raccolta di materiale librario e documentario è considerata una delle biblioteche più fornite in Italia nel settore della biomedicina e settori affini (figura 4), ha improntato la sua attività ad una rinnovata consapevolezza delle proprie finalità istituzionali, varando un modello di centralità del servizio informativo a favore della comunità scientifica sia interna che esterna all'Istituto. Il servizio, infatti, ha assunto le caratteristiche di una moderna struttura di supporto alla ricerca in costante adesione ad esigenze informative qualificate.

In tale prospettiva si è manifestato anche un preciso orientamento critico volto a « misurare » la qualità dei servizi offerti. Seppure in modo embrionale, infatti, la Biblioteca ha approntato alcuni strumenti di valutazione di tipo bibliometrico (questionari somministrati all'utenza) che preludono alla realizzazione di una metodologia di indagine più sistematica.

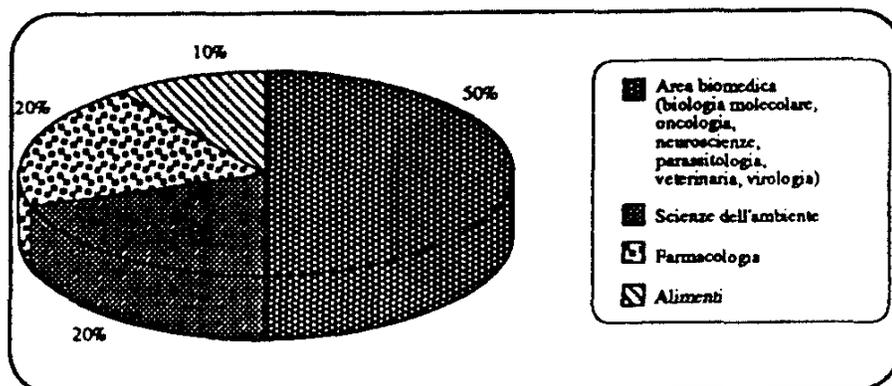


Figura 4. - *Tematiche di appartenenza del materiale della Biblioteca, sia periodico che monografico*

Per l'esercizio finanziario 1993 l'assegnazione prevista per la Biblioteca è stata di oltre 5 miliardi. Tale stanziamento, successivamente ridotto a 3 miliardi, è risultato straordinariamente superiore a quello degli anni precedenti.

Gli acquisti di materiale periodico hanno subito un incremento del 50 per cento, mentre per il materiale monografico la spesa si è più che quintuplicata. Ampio margine, inoltre, si è riservato all'acquisto di prodotti su CD-ROM (basi di dati e documenti « full text »).

Il materiale acquisito, prevalentemente in lingua inglese, ha privilegiato le tradizionali discipline dell'area biomedica, pure evidenziando alcuni settori in forte sviluppo quali le neuroscienze, le scienze ambientali e l'epidemiologia.

Si ricorda che la Biblioteca, riservata principalmente all'utenza interna come supporto all'attività di ricerca, è ormai da tempo aperta al pubblico esterno. In particolare, per gli interni è stato introdotto l'accesso diretto a tutti i depositi librari, mentre agli esterni è stata assicurata la possibilità di ritirare i volumi nella stessa giornata di richiesta.

Nel 1993 si osserva un incremento complessivo dell'utenza pari al 14 per cento in più rispetto all'anno precedente. Il numero degli utenti esterni è passato dalle 2.631 unità del 1992 alle 3.072 del 1993, a conferma del ruolo di riferimento primario svolto dalla Biblioteca nell'ambito della ricerca biomedica; riguardo alla loro tipologia, è stata condotta un'indagine da cui risulta una provenienza di massima da università, enti di ricerca ed USL (figura 5).

Circa i servizi all'utenza, si segnalano l'informatizzazione della ricerca bibliografica (su disco e, tramite collegamenti sperimentali via Internet, « on line »), la gestione automatizzata di circa 1.000 periodici e un'intensa attività di interscambio e fornitura di documenti a favore di enti simili, nell'ambito dei compiti istituzionali dell'ISS. Da notare che, con l'istituzione del « WHO Documentation Center » presso la Biblioteca, l'attività di « document delivery » si è estesa anche alle pubblicazioni prodotte dall'Organizzazione mondiale della sanità.

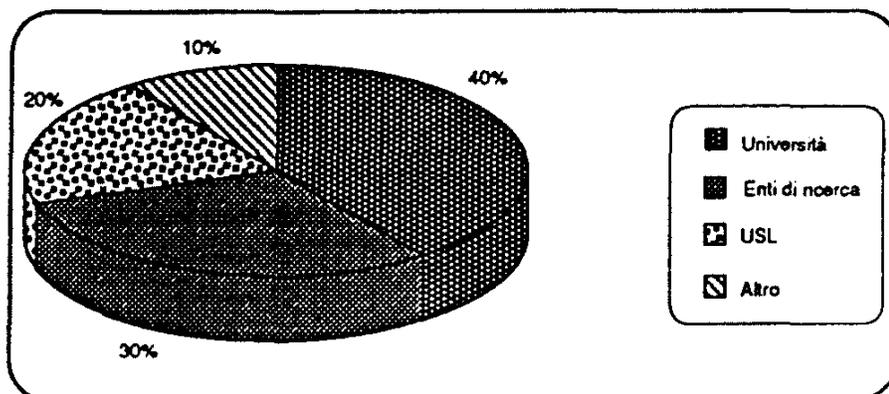


Figura 5. - Provenienza degli utenti esterni della Biblioteca

Sempre nell'ambito della cooperazione, sono stati attivati i seguenti programmi, volti all'ottimizzazione dei servizi bibliotecari:

adesione al Servizio bibliotecario nazionale (SBN), promosso allo scopo di unificare le risorse bibliografiche nazionali con l'uso delle nuove tecnologie tramite una convenzione stipulata con l'Istituto centrale per il catalogo unico (ICCU) grazie un finanziamento del Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica. Nell'ambito di questo sistema è stata realizzata una interfaccia per l'integrazione funzionale e comunicativa tra sottosistemi DOBIS/LIBIS (sistema automatizzato per la gestione della biblioteca) e indice SBN;

adesione al Gruppo italiano utenti DOBIS/LIBIS in favore di una interconnessione con l'OPAC (On line public access catalog) per la condivisione delle risorse bibliografiche;

collaborazione con l'Istituto di studi per la ricerca e documentazione scientifica del CNR e con l'Università cattolica del Sacro Cuore di Roma per il progetto BIOMARC, teso alla realizzazione del catalogo collettivo nazionale dei periodici biomedici.

ATTIVITÀ EDITORIALI

L'Istituto, come le altre grandi istituzioni scientifiche, è tenuto non soltanto a dare soluzioni ai problemi sanitari con le proprie ricerche, ma anche a rendere disponibili ed utilizzabili i risultati delle stesse, sviluppando un'intensa attività di informazione scientifico-sanitaria.

È sempre stata cura dell'Istituto, infatti, diffondere il materiale informativo prodotto non solo nell'ambito dell'utenza interna, ma anche dei ricercatori e tecnici di strutture sanitarie, enti di ricerca e università.

A questo scopo, il Servizio per le attività editoriali dell'Istituto, che ha come suo compito principale quello di curare la diffusione dei risultati scientifici e della documentazione prodotta all'interno dell'Istituto, si è impegnato a soddisfare le numerose richieste di informazione mediante pubblicazioni tecnicamente più sofisticate e consone

alle esigenze delle diverse utenze, con l'uso di nuove impostazioni grafiche e supporti differenziati. Accanto agli articoli su riviste, alle opere monografiche e ai rapporti tecnici, sono stati infatti prodotti anche opuscoli di vari formati e documenti non convenzionali che non utilizzano supporti cartacei, quali gli audiovisivi (diapositive, film, videoregistrazioni, eccetera).

Gli *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, la rivista trimestrale dell'Istituto, oltre alla pubblicazione di rapporti e documenti di notevole interesse dal punto di vista scientifico e sanitario, ha quest'anno pubblicato la traduzione in italiano di un manuale per l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sull'esame del liquido seminale umano e l'interazione tra spermatozoi e muco cervicale.

L'OMS si è rivolto all'Istituto per la divulgazione sul territorio italiano anche delle sue linee guida per la realizzazione di un programma nazionale di lotta contro l'AIDS. La traduzione in lingua italiana delle linee guida è stata effettuata sotto la responsabilità del Centro operativo AIDS dell'Istituto, in collaborazione con il Servizio per le attività editoriali. Questi opuscoli, dieci in tutto, sono stati creati allo scopo di aiutare le varie autorità nazionali a far fronte all'emergenza AIDS; forniscono informazioni circa l'istituzione e l'organizzazione di un programma nazionale per la prevenzione e il controllo dell'epidemia, definendo gli obiettivi del programma, la messa a punto di strategie, l'identificazione di attività appropriate e la valutazione dell'entità e delle tendenze della malattia. Al 31 dicembre del 1993 sono stati pubblicati sei fascicoli su dieci.

In merito al *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*, la « newsletter » mensile edita a cura del Servizio per le attività editoriali, dedicata all'informazione corrente sulle attività istituzionali, si registra un incremento notevole di richieste, in modo particolare da parte del personale sanitario proveniente dalle USL e dai Presidi multizonali di prevenzione di tutte le regioni italiane. Ciò ha comportato una diffusione capillare sul territorio nazionale di quelle che sono le ricerche e gli studi in corso di svolgimento nonché dei servizi che l'Istituto può offrire e delle iniziative (annunci di corsi, congressi, seminari) che vi si svolgono.

Il Servizio per le attività editoriali si occupa, inoltre, di registrare tutti i contributi tecnico-scientifici che il personale dell'Istituto presenta all'esterno per la pubblicazione su riviste e monografie o come riassunti o comunicazioni a congressi. Nel 1993, in particolare, sono stati presentati 132 lavori su riviste italiane e 373 su riviste straniere, per un totale di 505 richieste di pubblicazioni. Riguardo ai lavori editi dal personale dell'Istituto nell'anno in corso, il numero complessivo di contributi (articoli su riviste a diffusione nazionale e internazionale; monografie e atti di congresso; rapporti tecnici) pubblicati viene riportato nella tabella 11.

Il problema della registrazione dei contributi del personale dell'Istituto e della diffusione dei risultati scientifici nell'ambito, in particolare, del SSN e degli istituti di ricerca ha portato ad avviare in SBN un progetto per la realizzazione di una base di dati specializzata italiana, grazie ad un contributo del Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica tramite l'ICCU, con il quale è stata stipulata una convenzione. L'Istituto ha inteso in questo modo creare un polo di

Tabella 11. - Pubblicazioni* edite nel 1993

Contributi su riviste /monografie	
- nazionali	124
- internazionali	308
Relazioni a congressi	
- nazionali	59
- internazionali	101
Rapporti tecnici	64

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

riferimento nazionale per la letteratura biomedica italiana a vantaggio delle più diversificate fasce di utenza localizzate sull'intero territorio nazionale.

Le basi di dati di letteratura grigia e di articoli di periodici sono organizzate come archivi separati (ma interrogabili congiuntamente) e indipendenti dal sistema Indice del SBN, e saranno inizialmente alimentate dai contributi prodotti nell'ambito dell'Istituto.

Nel corso dell'anno sono stati effettuati i controlli delle procedure di funzionamento delle basi e le analisi relative:

alle tipologie dei documenti da immettere;

alle regole internazionali di catalogazione e descrizione del documento;

agli elementi che permettono l'identificazione di ogni singola unità bibliografica;

alle chiavi di ricerca per il recupero dei documenti.

Sono, inoltre, da segnalare alcune iniziative intraprese nel settore della grafica, quali la programmazione di corsi di grafica editoriale e videoimpaginazione e la produzione di audiovisivi, uno dei quali, sulla prevenzione degli incidenti stradali e domestici nella scuola elementare, è stato presentato al Festival internazionale del film TV-video scientifico, tenutosi a Parma nell'ottobre 1993, che è stato selezionato nella sezione « Medicina », vincendo *cum laude* il premio speciale.

ATTIVITÀ DI RICERCA

INTRODUZIONE.

In questa sezione vengono presentati i risultati dell'attività di ricerca svolta nell'anno 1993 nell'ambito dei sei progetti d'Istituto, che sono stati approvati dal Comitato scientifico per il quinquennio 1991-1995: « Ambiente », « Farmaci », « Patologia infettiva », « Patologia non infettiva », « Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari », « Sicurezza d'uso degli alimenti ».

Per ogni progetto vengono forniti, in forma sintetica, i risultati delle ricerche condotte e l'elenco dei contributi scientifici (articoli su riviste nazionali e internazionali, monografie, atti di congressi) afferenti ai sottoprogetti di appartenenza.

PROGETTO AMBIENTE

Sottoprogetto 1: Antiparassitari e sostanze pericolose.

La stima dell'ingestione dei residui di pesticidi con gli alimenti (EDI), effettuata sulla base dei dati disponibili per gli anni 1980-1987, ha evidenziato percentuali di assunzioni probabili molto ridotte rispetto ai valori di ADI (Acceptable Daily Intake) relative ai singoli composti. Il valore più alto (9 per cento dell'ADI) si riferisce alla categoria dei ditiocarbammati.

Lo stesso andamento è ricavabile dall'esame dei dati relativi agli anni 1990-1991 che mettono in evidenza un maggior contributo all'assunzione da parte degli ortaggi a foglia e, per quanto riguarda i composti, da parte dei fungicidi.

L'uso di colonne a matrice solida è stato applicato per lo sviluppo di metodologie non convenzionali, rapide e semplici, applicabili anche a sistemi parzialmente automatizzabili.

È stata pure sviluppata la ricerca di metaboliti di erbicidi e di alcuni metaboliti in campioni di acqua e di terreno.

Studi di genotossicità hanno riguardato alcuni importanti composti benzimidazolici (benomyl, carbendazim, tiofanato metile, tiabendazolo) e due erbicidi (alachlor, metolachlor), mentre studi *in vivo* di tossicità riproduttiva sono stati eseguiti sul testicolo di topo per il tiofanato metile e il carbendazim e sul ratto, per il tiofanato metile, per verificarne gli effetti sul periodo di pre-impianto e sulle fasi di organogenesi.

Nell'ambito dello studio epidemiologico sul rischio oncogeno associato all'esposizione a pesticidi, conclusa la fase di rilevazione della casistica, si è proceduto alla verifica di qualità delle informazioni raccolte e ad una prima analisi descrittiva dei dati (2.849 casi di incidenti delle patologie di interesse, di cui 2.441 intervistati).

Nell'indagine di coorte relativa ai produttori e ai formulatori sono stati identificati 3.000 lavoratori; i relativi dati sono in corso di esame.

È in corso di completamento, a differenti stadi, l'indagine multicentrica sulla mortalità degli addetti in serra (che comprende 2 coorti di floricultori e una di addetti alla coltivazione di ortaggi e fiori).

Per lo studio relativo agli aspetti epidemiologici su popolazioni agricole che usano antiparassitari è stato elaborato un protocollo per uno studio multicentrico, al fine di mettere in evidenza condizioni di subfertilità e/o infertilità.

È stato pure condotto un esame sull'ipotesi di correlazione (risultata negativa) tra alcune malformazioni congenite e consumo di benomyl. Sono stati identificati i solventi presenti nei preparati antiparassitari, per i quali si è fatto ricorso alla classificazione IARC di cancerogenesi.

È stato elaborato un nuovo software fornito alle USL per la raccolta e l'aggiornamento dei dati sulle formulazioni commerciali.

È proseguita la raccolta sistematica e la selezione dei dati per l'elaborazione (n. 10 sostanze) e/o l'aggiornamento (n. 300 sostanze) di schede monografiche per la caratterizzazione dei rischi connessi alle sostanze chimiche e ai preparati pericolosi immessi nell'ambiente, come supporto per gli organi centrali e periferici del SSN. Sono stati inseriti nuovi campi quali il destino ambientale e le valutazioni già effettuate da altri enti scientifici.

Si è contribuito attivamente alle attività CEE per la classificazione delle sostanze chimiche pericolose e per la definizione del regolamento per la valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente.

È proseguito l'esame delle notifiche delle sostanze chimiche nuove (n. 411 notifiche piene, di cui 177 come capofila - 20 italiane - e n. 234 ripetute - 26 italiane) oltre a notifiche limitate (n. 40).

Nell'ambito della linea relativa alle metodologie ed indagini sperimentali per la determinazione analitica di sostanze e preparati pericolosi in particolare condizioni di uso, sono stati sviluppati metodi per determinare i solventi in vernici, substrati particolarmente complessi ed interessanti per gli aspetti ambientali e di igiene del lavoro.

Sono stati effettuati studi per la determinazione del piombo nelle vernici e piombo e cromo in colori a tempera e ad olio.

È in atto la messa a punto di una metodologia analitica per lo studio sulla presenza di nitrosammine e di sostanze nitrosabili in giocattoli in gomma, sia negli oggetti tal quali che in condizioni simulanti la saliva.

Pubblicazioni.

Binetti, R. (1993). « Il decreto ministeriale 28 gennaio 1992: L'etichettatura di pericolo, le schede di sicurezza e l'archivio preparati ». In: *Atti del Seminario « Etichettatura e schede di sicurezza dei preparati pericolosi »*, Modena, 9 ottobre 1992. A cura di E. Ballabeni, C. Govoni, G. Lazzaretti. Modena, USL 16. (Quaderni del Servizio di Medicina Preventiva e Igiene del Lavoro, 40). p. 19-29.

Binetti, R., Battisti, S., Fraietta, C., Marcello, I., Munafò, E., Verduchi, P. (1993). « Evidenze tossicologiche su prodotti chimici utilizzati in impianti F.S. » In: *Atti del 56 Congresso nazionale della Società italiana di medicina del lavoro e igiene industriale*. Venezia, 20-23 ottobre 1993. Società ita-

- liana di medicina del lavoro e igiene industriale. Padova, SG Editoriale. p. 1199-1202.
- Bucchi, A.R., Maranghi, F., Marcello, I., Zapponi, G.A. (1993). Effetti acuti sulla salute in relazione a impianti industriali a rischio. *Ambiente e Sicurezza sul Lavoro*, (2): 27-44.
- Camoni, I. (1993). Livelli massimi ammissibili di residui di fitofarmaci nelle derrate. In: *Atti del Convegno « I fitofarmaci nell'Europa senza frontiere: recenti sviluppi normativi comunitari e nazionali »*. Roma, 27-28 aprile 1993. p. 63-65.
- Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Citti, P. (1993). Pesticide residue control in the year 1988-89 in Italy. *Biomed. Environ. Sci.*, 6: 161-171.
- Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Fabbrini, R. (1993). Stima dell'assunzione giornaliera di residui di antiparassitari attraverso la dieta in Italia negli anni 1988-1989. *Riv. Sci. Aliment.*, 22 (1): 51-75.
- Camoni, I., Di Muccio, A., Fabbrini, R. (1993). An estimation of the dietary intake of pesticide residues in Italy from survey data. *Ann. Ig.*, 5 (1): 155-160.
- Conte, E., Gattorta, G., Verdicchio, S., Camoni, I., Foschi, F., Ramini, F. (1993). Ricerche sulla determinazione di fosetyl-aluminium nella fragola. *La Difesa delle Piante*, 16 (2): 3-12.
- Di Muccio, A. (1993). Armonizzazione in Italia di metodi di analisi. In: *Atti del Convegno « I fitofarmaci nell'Europa senza frontiere: recenti sviluppi normativi comunitari e nazionali »*. Roma, 27-28 aprile 1993. p. 66-68.
- Di Muccio, A., Dommarco, R., Attard Barbini, D., Santilio, A., Girolimetti, S., Ausili, A., Ventriglia, M., Generali, T., Vergori, L. (1993). Application of solid-phase partition cartridges in the determination of fungicide residues in vegetable samples. *J. Chromatogr.*, 643: 363-368.
- Di Prospero, P. (1993). Applicazione delle norme di buona pratica di Laboratorio. In: *Atti del Seminario « Etichettatura e schede di sicurezza dei preparati pericolosi »*. Modena, 9 ottobre 1992. A cura di E. Ballabeni, C. Govoni, G. Lazzaretti. Modena, USL 16. (Quaderni del servizio di medicina preventiva e igiene del lavoro, 40). p. 51-58.
- Milana, M.R., Ziemacki, G., Feliciani, R., Gramiccioni, L. (1993). Little toys: elution test and evaluation of possible impact on disposal of wastes. *Toxicol. Environ. Chem.*, 39: 61-64.
- Miligi, L., Masala, G., Settimi, L., Vineis, P., Seniori Costantini, A., Cairra, E., Cappelli, A. (1993). Valutazione retrospettiva dell'esposizione in agricoltura: descrizione e validazione. In: *Convegno nazionale « Lavoro e salute in agricoltura »*. A cura di E. Desideri. Punta Ala, 5-8 ottobre 1993. « Il mio amico » Editore. p. 965-968.
- Miligi, L., Settimi, L., Masala, G., Maiozzi, P., Alberghini Maltoni, S., Seniori Costantini, A., Vineis, P. (1993). Pesticide exposure assessment: a crop-exposure matrix. *Int. J. Epidemiol.*, 22 (6): 14.
- Petrelli, G., Miligi, L., Siepi, G., Vineis, P. (1993). Il ruolo dei solventi negli antiparassitari agricoli. In: *Convegno nazionale « Lavoro e salute in agricoltura »*. A cura di E. Desideri. Punta Ala, 5-8 ottobre 1993. « Il mio amico » Editore. p. 1003-1007.
- Petrelli, G., Siepi, G., Miligi, L., Vineis, P. (1993). Solvents in pesticides. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, 19 (1): 63-65.
- Petrelli, G., Vanacore, N., Siepi, G., Bonifati, V., Giuli, B., Meco, G. (1993). Malattie del sistema nervoso centrale ed i solventi contenuti nei pesticidi. In: *Fattori ambientali e patologie del sistema nervoso*. A cura di G. Meco, V. Bonifati. Roma, Edi-Lombardo. p. 169-175.
- Settimi, L., Comba, P. (1993). Studio epidemiologico per la valutazione del rischio oncogeno associato all'uso di pesticidi. In: *Convegno nazionale « Lavoro e salute in agricoltura »*. A cura di E. Desideri. Punta Ala, 5-8 ottobre 1993. « Il mio amico » Editore. p. 969-980.

Sottoprogetto 2: Bioelementi e ambienti.

Le attività svolte hanno portato al conseguimento di ulteriori obiettivi per le undici linee di ricerca in cui si articola il sottoprogetto. In particolare, va sottolineato che l'orientamento già emerso nell'anno precedente circa la crescente importanza degli aspetti di speciazione chimica da un lato e del controllo di qualità dall'altro costituisce oggi una realtà ben consolidata all'interno di gran parte delle indagini in corso. Ciò consente non solo un'integrazione ancora maggiore di queste ultime, ma porta anche, e soprattutto, a convalidarne gli esiti sperimentali, permettendo così la formulazione di più circostanziate ipotesi circa i meccanismi di interazione tra elementi chimici ed organismi viventi.

Ciascuna linea di ricerca del sottoprogetto riflette queste considerazioni con le peculiarità che le sono proprie. Per quanto attiene lo sviluppo di metodologie per la speciazione degli elementi e la valutazione dell'impatto ambientale, infatti, l'elaborazione di nuove metodologie analitiche basate sulla spettrometria a plasma-massa e sulla spettrometria di emissione atomica con sorgenti a bassa pressione ha permesso la determinazione di elementi a livelli anche dell'ordine dei ng/g in matrici di interesse sanitario e ambientale. L'accoppiamento della prima tecnica con la cromatografia liquida ad alta efficienza ha reso tra l'altro possibile l'individuazione delle diverse forme chimiche di uno stesso elemento per meglio comprenderne la funzione nei sistemi biologici. Nell'ambito delle indagini sui metodi per l'analisi dei fluidi biologici di elementi in traccia, è stato possibile mettere a punto procedure analitiche innovative per la determinazione di Ni in fluidi biologici, fornendo utili indicazioni per chiarire il metabolismo di questo metallo. Informazioni di altrettanto interesse sono state ottenute per i livelli di alcuni elettroliti essenziali (Cu e Zn) in soggetti anziani. Altri studi sono stati dedicati principalmente sulla definizione dei valori di riferimento per numerosi elementi, essenziali e non, in capelli umani e latte, in ragione della potenzialità diagnostica di questi ultimi per la valutazione dello stato di salute di un individuo.

Contestualmente si è partecipato alla certificazione di un nuovo materiale di riferimento multielementare a base di licheni, alla promozione di altri materiali di riferimento necessari per le ricerche in Antartide e per i compiti affidati al « Laboratorio comunitario di riferimento per i residui » operante presso l'ISS. In questo contesto altrettanto rilevanti sono gli aspetti riguardanti il pretrattamento e la digestione dei campioni in esame, per quanto si applica ad organismi marini, biopsie epatiche, capelli umani e prodotti farmaceutici. Ancora a proposito dell'elaborazione di nuove metodologie analitiche, è stato messo a punto un procedimento basato sulla spettrometria di plasma-massa per determinare Cr e Ni nel sangue in relazione alle patologie cutanee associate a questi elementi. In questa prospettiva è stata anche condotta un'indagine pilota circa la presenza di Se in tessuti neoplastici e si è proseguita l'attività inerente all'ottimizzazione delle terapie antitumorali con impiego di Melphalan.

Per quanto si riferisce all'esposizione agli elementi nei pazienti uremici dializzati, sono stati valutati i vantaggi offerti da due metodi-

che istochimiche per la determinazione di Al nel tessuto osseo di detti pazienti, rispettivamente basati sull'uso di Aluminon e di Azzurrina di solocromo. I risultati sono a favore di migliori prestazioni di quest'ultima, anche se non tali da sostituire l'uso della spettrometria di assorbimento atomico. Si è poi avviato uno studio sull'ipertrofia cardiaca del soggetto dializzato in relazione alla deposizione di Ca nei tessuti dell'organo considerato. La quantizzazione di Al tramite cromatografia ionica nel fungicida fosetyl-Al usato su derrate agricole è stato poi oggetto di una ricerca inserita nell'ambito degli studi sugli aspetti tossicologici dell'alluminio. L'ulteriore perfezionamento delle metodologie di analisi di Cd in prodotti carnei ha costituito l'obiettivo principale della linea che si occupa degli aspetti tossicologici e di assunzione con gli alimenti del cadmio. Analogamente, gli studi sulla tossicità del mercurio hanno preso in considerazione la problematica inerente alla determinazione di Hg in capelli umani e in prodotti ittici, al fine di identificare idonei bioindicatori della contaminazione ambientale derivante da tale elemento. L'accertamento dei valori sierici di Se per la popolazione italiana è stato quindi oggetto delle attività riportate negli studi riguardanti il selenio, con particolare attenzione ai livelli di questo elemento anche in relazione ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare. Infine, sono stati considerati sistematicamente tutti gli aspetti metodologici e valutativi riguardanti la determinazione di Be, Ni e Sn in sedimenti antartici.

Lo stretto collegamento che così si è venuto a formare tra i diversi temi di indagine sopra esposti fornisce una chiara riprova della correttezza dell'impostazione sinora seguita nell'attuazione del sottoprogetto, contribuendo in tal modo ad una migliore comprensione dei meccanismi di azione degli elementi chimici nei sistemi biologici.

Pubblicazioni.

- Bertolone, G., Andriani, M., Bonucci, E., Ballanti, P., Costantini, S., Giordano, R., Mattiello, G., Calconi, G., Maresca, M.C., Galardi, N., Calzavara, P., Nordio, M., Piccoli, A. (1993). Dynamics of bone aluminium over one year of functioning renal graft. *Nephron*, 64: 540-546.
- Caroli, S. (1993). Analytical problems in the quantification of elements in water bodies. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (2): 243-252.
- Caroli, S. (1993). Certified reference materials: use, manufacture and certification. *Anal. Chim. Acta*, 283: 573-582.
- Caroli, S., La Torre, F., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1993). The chemical speciation of proteic iron using HPLC/ICP-AES. The case of ferritin. *Spectroscopy*, 8 (4): 46-50.
- Caroli, S., Senofonte, O. (1993). Hollow cathode discharges. In: *Glow discharge spectroscopies*. R.K. Marcus (Ed.). New York, Plenum Press. p. 215-262.
- Caroli, S., Senofonte, O., Del Monte Tamba, M.G., Cilia, M., Brenner, I.B., Dvorochek, M. (1993). The analysis of non-conducting materials by low-pressure discharges: sediments and dry residues. *Spectrochim. Acta*, 48B (6/7): 877-891.
- Coni, E., Bellomonte, G., Caroli, S. (1993). Aluminium content of infant formulas. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7: 83-86.
- Giangrande, A., Costantini, S., Ballanti, P., Castiglioni, A., Caligara, F., Brambilla Pisoni, I., Giordano, R., Vernillo, I., Berni, S., Bonucci, E. (1993).

- Bone mineral and aluminium concentrations in patients undergoing CAPD. *Adv. Perit. Dial.*, 8: 351-355.
- Giordano, R., Costantini, S. (1993). Some aspects related to the presence of aluminium in waters. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (2): 305-311.
- Giordano, R., Ciaralli, L., Gattorta, G., Ciprotti, M., Costantini, S. (1993). Analysis of tricyclohexiltin hydroxide using Zeeman graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Microchem. J.*, 48: 69-77.
- Menditto, A., Morisi, G., Alimonti, A., Caroli, S., Petrucci, F., Spagnolo, A., Menotti, A., NFR Study Group. (1993). Association of serum copper and zinc with serum electrolytes and with selected risk factors for cardiovascular disease in men aged 55-75 years. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7 (4): 251-253.
- Menditto, A., Morisi, G., Muran, A., Spagnolo, A., Meli, P., Patriarca, M., Menotti, A., Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, S., Gruppo di Studio NFR. (1992; pubblicato nel 1993). Livelli sierici di rame e zinco in soggetti ed anziani di sesso maschile. In: Atti del 37° Congresso nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Milano, 8-11 novembre 1992. *G. Gerontol.*, 40 (12): 714-715.

Sottoprogetto 3: Fibre e polveri minerali.

L'attività nell'ambito delle linee afferenti al sottoprogetto si è sviluppata verso gli obiettivi e i contenuti impostati negli anni precedenti.

Nell'ambito delle ricerche epidemiologiche sono stati portati avanti studi di tipo geografico nell'ambito dei quali, in particolare, è stata descritta un'aggregazione spaziale di casi di mesotelioma pleurico a Broni, in provincia di Pavia, in relazione alla presenza di uno stabilimento per la produzione di manufatti in cemento-amianto. Sono stati conclusi gli studi di coorte relativi agli addetti alla costruzione di carrozze ferroviarie a Pozzuoli. È stata, infine, messa a punto, in collaborazione con l'ISPESL, una procedura per attuare il registro nazionale dei mesoteliomi asbesto-correlati, previsto dall'articolo 36 della Legge n. 277 del 1991.

Nell'ambito degli studi sull'esposizione ad inquinanti atmosferici mediante la caratterizzazione del particolato minerale presente nel parenchima polmonare o nei liquidi di lavaggio bronco-alveolare (BAL) di soggetti con esposizione cronica ad inquinanti atmosferici particolati, è stato studiato il particolato minerale presente nel BAL di soggetti non professionalmente esposti alle polveri e residenti in un'area urbana. Il particolato evidenziato nel BAL è risultato strettamente correlato con quello presente nell'ambiente di vita dei soggetti. Sono risultate, inoltre, statisticamente significative le differenze osservate, per le concentrazioni di particelle nel BAL e per i diametri aerodinamici di tali particelle, fra il gruppo dei fumatori leggeri e il gruppo dei fumatori pesanti.

Sono state studiate tipologia e localizzazione all'interno di macrofagi alveolari umani di particelle di silicati. Microparticelle proteiche contenenti Fe sono state trovate concentrate prevalentemente all'interfaccia particella-citoplasma.

È stato, infine, studiato il carico polmonare di 30 soggetti residenti nell'area di Casale Monferrato non professionalmente esposti all'a-

mianto. È stata osservata una significativa diversità nella quantità e nella granulometria delle fibre presenti nei soggetti residenti nell'area urbana di Casale rispetto ai soggetti residenti nelle aree rurali limitrofe.

Nell'ambito degli studi effettuati per definire correlazioni fra misure di concentrazioni di amianto ottenute mediante microscopia ottica o elettronica (dati di concentrazione numerica) e misure mediante la diffrattometria a raggi X (misure ponderali), sono stati affrontati i seguenti temi di ricerca:

a) Studio delle correlazioni tra misure diffrattometriche e misure effettuate in microscopia elettronica a trasmissione e a scansione (TEM e SEM);

b) Studio dell'effetto della macinazione sulla risposta diffrattometrica di campioni in massa;

c) Messa a punto di un metodo generale per la misura dell'amianto in campioni in massa. Questo aspetto della ricerca risponde alla necessità, formulata sia in sede CEE sia in sede nazionale, di disporre di un metodo standardizzato per la misura delle varie forme di amianto nei materiali in massa;

d) Controllo e validazione di qualità delle misure di amianto nei campioni in massa attraverso l'organizzazione di un circuito di misura di campioni contenenti quantità note, utilizzando le quattro tecniche disponibili: microscopia ottica in contrasto di fase; microscopia elettronica (TEM e SEM); diffrattometria a raggi X; spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier (FTIR).

Nell'ambito dell'attività volta ad individuare gli strumenti e i metodi utili a sensibilizzare e ad informare la collettività sulle situazioni che implicano un'esposizione all'amianto, è stato completato un primo censimento a livello nazionale delle esperienze e degli strumenti di informazione e documentazione realizzati sotto qualsiasi forma e attinenti la problematica amianto. È in corso l'elaborazione dei dati ottenuti in questa prima fase di attività allo scopo di pervenire alla messa a punto di materiale informativo utilizzabile a livello nazionale.

Pubblicazioni.

- Chellini, E., Comba, P., Crosignani, P., Magnani, C., Marconi, M., Merler, E., Nesti, M., Scarselli R. (1993). Registro nazionale dei casi di 43 mesotelioma asbesto-correlati. Linee guida per la stesura del DPCM attuativo. *Fogli di Informazione*, 2: 8-16.
- Menegozzo, M., Belli, S., Bruno, C., Canfora, V., Costignola, A., Di Cintio, P., Di Liello, L., Grignoli, M., Palumbo, F., Sapio, P., Comba, P. (1993). La mortalità per cause correlabili all'amianto in una coorte di addetti alla costruzione di carrozze ferroviarie. *Med. Lav.*, 84 (4): 193-200.
- Molinini, R., Bona, M.R., Caruso, G., Ferri, G.M., Gentile, A., Iacobellis, U., Paoletti, L., Pollice, L., Zambetta, G. (1993). Neoplasie vescicali in operai del cemento-amianto (Relazione su 4 nuovi casi). In: *Atti del 56° Congresso nazionale della società italiana di medicina del lavoro ed igiene industriale*. Venezia, 20-23 ottobre 1993. Società italiana di medicina del lavoro e igiene industriale. Padova, SG Editoriale. p. 1209-1212.

- Pollice, L., Molinini, R., Bona, M.R., Caruso, G., Ferri, G.M., Gentile, A., Iacobellis, U., Paoletti, L. (1993). Nuovi casi di neoplasie vescicali in operai del settore cemento-amianto. In: *Atti del 21° Convegno nazionale ambiente e risorse*. Bressanone, 6-10 settembre 1993. Padova, Associazione Culturale Ambiente e Risorse. p. 492-495.
- Puledda, S., Paoletti, L. (1993). Il problema della determinazione dell'amianto nei materiali in massa: studio dell'effetto della macinazione sulla risposta diffrattometrica del crisotilo contenuto in un campione di cemento-amianto. *Med. Lav.*, 84 (4): 297-305.
- Scavalli, P., Pignani, M., Falchi, M., Paoletti, L., Mariotta, S., Giosuè, S., Adani, O. (1993). Rischio ambientale ed analisi del particolato minerale nel BAL di 6 soggetti esposti all'inalazione di polvere di silice. In: *Atti del 56° Congresso nazionale della società italiana di medicina del lavoro ed igiene industriale*. Venezia, 20-23 ottobre 1993. Società italiana di medicina del lavoro e igiene industriale. Padova, SG Editoriale. p. 1007-1010.
- Turi, E., Tidei, F., Paoletti, L. (1993). L'esposizione all'amianto a bordo di navi: uno studio sulla situazione ambientale in due classi di navi traghetto. *Med. Lav.*, 84 (4): 201-210.

Sottoprogetto 4: Modelli e metodi di valutazione del rischio genotossico e cancerogeno.

Viene affrontato con vari sistemi sperimentali lo studio dei vari « steps » della trasformazione neoplastica indotta da sostanze chimiche: dall'interazione dei cancerogeni chimici con il genoma ed identificazione quindi di specifici addotti al DNA, all'analisi dei meccanismi di fissazione del danno genetico in mutazione o in riarrangiamenti cromosomici per finire con lo studio degli effetti sulla proliferazione cellulare. Seguendo, inoltre, una tendenza evidente anche a livello internazionale, ci si sta muovendo nella direzione di correlare specifiche esposizioni a cancerogeni ambientali o difetti nei meccanismi di riparazione del danno al DNA ed insorgenza di tumori nell'uomo. Tra i principali risultati ottenuti è da notare un'interessante correlazione tra capacità di indurre aneuploidia in *Aspergillus* da parte di composti alifatici alogenati e la formazione di radicali liberi dovuti al metabolismo riduttivo di queste sostanze. Quale sviluppo di questa ricerca si è lavorato sulla messa a punto di tecniche di citogenetica molecolare in linfociti umani, dal momento che le metodiche per lo studio della segregazione cromosomica in cellule di mammifero sono ancora limitate. Nell'ambito dello studio dei meccanismi molecolari di mutagenesi, l'analisi delle mutazioni indotte nel gene *hprt* di cellule di mammifero in seguito all'esposizione a cancerogeni alchilanti ha permesso di identificare due diversi meccanismi di mutagenesi associati con l'esposizione allo stesso agente chimico: una mutagenesi diretta dovuta alla presenza sul DNA di addotti con proprietà « miscoding » e una mutagenesi indiretta dovuta alla perdita delle basi del DNA (siti apurinici e/o apirimidinici). L'uso di vettori di DNA ricombinante per studi di mutagenesi è stato esteso a studi di epidemiologia molecolare con la messa a punto di saggi che permettono di utilizzare queste sonde come strumenti di biomonitoraggio. In particolare, è iniziato un progetto in collaborazione con l'Istituto dermatologico dell'Immacolata di Roma, che prevede di determinare se una alterazione nella capacità

riparativa del danno al DNA indotto da radiazioni ultraviolette sia associato con un'alta incidenza di tumori della pelle.

L'influenza dei processi di proliferazione cellulare conseguenti ad effetti citotossici sono stati analizzati sia a livello cellulare che biochimico in seguito ad esposizione ad un cancerogeno metilante. Sono state osservate alterazioni in un « pathway » di correzione dei « mismatch » che si formano spontaneamente durante la replicazione del DNA. Come conseguenza si osserva una alterazione nel tasso di mutazione spontanea ed instabilità genomica in sequenze ripetute del DNA. Questo stesso fenomeno ha avuto un riscontro anche *in vivo* in tumori umani che interessano vari tessuti ed offre una spiegazione meccanicistica sull'alto numero di eventi mutazionali che avvengono durante il processo di trasformazione neoplastica. Il ruolo di altri eventi non-mutazionali importanti nel processo di cancerogenesi, quali l'efficienza di riparazione del danno al DNA, il tasso di proliferazione cellulare, il tasso di mortalità, eccetera, è stato anche analizzato a livello di formulazione matematica-statistica per una valutazione integrata del rischio cancerogeno.

Infine, il problema dell'analisi di banche dati sulla genotossicità di sostanze chimiche per la predizione del potenziale cancerogeno è stato affrontato con tecniche di analisi statistica multivariata. Lo sviluppo di questa ricerca sull'integrazione della conoscenza biologica e biochimica nella stima del rischio cancerogeno prevede lo studio delle relazioni quantitative struttura-attività (QSAR) per alcune classi di sostanze chimiche di rilevanza ambientale, utilizzando modelli di descrizione matematica più sofisticata.

Pubblicazioni.

- Aquilina, G., Biondo, R., Dogliotti, E., Bignami, M. (1993). Genetic consequences to methylation DNA damage in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 14 (10): 2097-2103.
- Benigni, R. (1993). Predicting chemical carcinogenesis in rodents: commentary on the results of a workshop. *Environ. Mol. Mutag.*, 22: 193.
- Benigni, R., Andreoli, C. (1993). Rodent carcinogenicity and toxicity, *in vitro* mutagenicity, and their physical chemical determinants. *Mutat. Res.*, 297: 281-292.
- Benigni, R., Andreoli, C., Conti, L., Tafani, P., Cotta-Ramusino, M., Carere, A., Crebelli, R. (1993). Quantitative structure-activity relationship models correctly predict the toxic and aneuploidizing properties of six halogenated methanes in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, 8 (4): 301-305.
- Benigni, R., Andreoli, C., Cotta-Ramusino, M., Giuliani, A. (1993). Biological systems for measuring mutagenicity and carcinogenicity, and « average » properties of active compounds. In: *Trends in QSAR and molecular modelling 92*. Strasbourg, September 7-11, 1992. C.G. Wermuth (Ed.). Leiden, ESCOM. p. 301-302.
- Benigni, R., Giuliani, A. (1993). Analysis of distance matrices for studying data structures and separating classes. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 12: 397-401.
- Benigni, R., Giuliani, A. (1993). Le reti neurali. *Epsilon*, 13: 62-64.
- Branch, P., Aquilina, G., Bignami, M., Karran, P. (1993). Defective mismatch binding and a mutator phenotype in cells tolerant to DNA damage. [Letter]. *Nature*, 362: 652-654.

- Bucchi, AR., Ciprotti, M., Maranghi, F., Zapponi, G.A. (1993). La tossicologia ambientale come strumento per la valutazione degli impatti sulla salute. *Ambiente, Risorse e Salute*, 16 (4): 7-16.
- Ceccotti, S., Dogliotti, E., Gannon, J., Karran, P., Bignami, M. (1993). O⁶-methylguanine in DNA inhibits replication *in vitro* by human cell extracts. *Biochemistry*, 32 (49): 13664-13672.
- Crebelli, R., Carere, A. (1993). Aneuploidy assays in routine screening? In: *Current issues in genetic toxicology*. S. Madle, I. Muller (Eds). Bundesgesundheitsamt, Munchen, Medizin-Verlag. (BGA Schriften, 1/93). p. 70-89.
- Degrassi, F., De Salvia, R., Fiore, M., Ricordy, R., Tanzarella, C., Benigni, R., Palitti, F. (1993). Sensitivity of lymphocytes from vulcanizers to the *in vitro* induction of Sister Chromatid Exchanges. *Environ. Health Persp.*, 101 (Suppl. 3): 97-100.
- Fortini, P., Calcagnile, A., Di Muccio, A., Bignami, M., Dogliotti, E. (1993). Quantitative relationship between ethylated DNA bases and gene mutation at two loci in CHO cells. *Environ. Mol. Mutag.*, 21: 154-159.
- Fortini, P., Calcagnile, A., Vrieling, H., van Zeeland, A.A., Bignami, M., Dogliotti, E. (1993). Mutagenic processing of ethylation damage in mammalian cells: the use of methoxyamine to study apurinic/aprimidinic site-induced mutagenesis. *Cancer Res.*, 53: 1149-1155.
- Karran, P., Macpherson, P., Ceccotti, S., Dogliotti, E., Griffin S., Bignami M. (1993). O⁶-methylguanine residues elicit DNA repair synthesis by human cell extracts. *J. Biol. Chem.*, 268 (21): 15878-15886.
- Katoh, F., Klein, J.L., Bignami, M., Yamasaki, H. (1993). Association of viral oncogene-induced changes in gap junctional intercellular communication and morphological transformation in BALB/C3T3 cells. *Carcinogenesis*, 14 (3): 435-440.

Sottoprogetto 5: Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico.

Gli studi sul furazolidone sono stati condotti su un interessante modello sperimentale: colture su filtro di cellule Caco-2 che a confluenza si differenziano riproducendo parzialmente la barriera dell'epitelio intestinale e si polarizzano mostrando un lato apicale e un lato basolaterale. Con questo modello si è evidenziata una differente azione tossica e una differente velocità di trasporto del furazolidone in dipendenza dell'esposizione sul lato apicale o su quello basolaterale delle cellule. La tossicità del furazolidone è stata anche studiata in diverse condizioni di ossigenazione.

Gli studi sul 2-nitro-imidazolo e due suoi derivati aziridinici sono stati conclusi con il raggiungimento degli scopi previsti nel programma di ricerca. La caratterizzazione del metabolismo e dell'attività mutagenica e citotossica, e della loro modulazione ad opera di trattamenti con radiazioni, o di variazioni di ossigenazione cellulare e dei livelli di GSH, hanno fornito utili indicazioni per la sintesi di nuovi farmaci antitumorali con caratteristiche più favorevoli.

Gli studi sulla cancerogenicità specie-specifica del cloroformio hanno messo in evidenza che, *in vitro*, i tessuti epatico e renale di topi B6C3F1, ratti OM e ratti SD mostrano tipiche combinazioni delle due vie metaboliche (da cui si producono fospene o radicali liberi) del cloroformio. Tali differenze, tuttavia, non sono evidenziabili *in vivo* attraverso la misura degli addotti stabili di tali metaboliti reattivi con le

strutture cellulari. Sembra esistere, tuttavia, una correlazione tra il metabolismo ossidativo e l'epato-carcinogenicità del composto. Tale via metabolica è catalizzata esclusivamente dal citocromo P-450 2E1, che viene indotto dall'etanolo e alcuni farmaci. Si sta, pertanto, procedendo ad una caratterizzazione degli effetti citotossici del CHCl_3 in epatociti isolati da ratti SD indotti con fenobarbital.

Sono stati, infine, condotti studi sulla tossicità riproduttiva e sulla teratogenesi del tiofanato metile, al fine di procedere con maggiore sicurezza alla classificazione di questo composto come non teratogeno. La necessità di questi studi era suggerita dal fatto che tra i prodotti metabolici del tiofanato metile vi è il carbendazim, che ha diversi effetti sia embrio-fetali che sulla spermatogenesi. I risultati preliminari di questi studi sembrano confermare l'assenza di effetti del prodotto fino a dosi di diverse centinaia di mg/kg p.c.

In conclusione, l'attività del sottoprogetto è stata focalizzata essenzialmente su quattro classi chimiche di composti: furanici, imidazolici, idrocarburi clorurati e organostannici. Gli studi *in vitro*, pur nella diversità delle metodologie e dei modelli sperimentali usati, mostrano sempre più chiaramente di orientarsi verso gli aspetti meccanicistici, prestando particolare attenzione alla realizzazione di condizioni tipiche dei tessuti *in vivo*. Gli studi *in vivo* riguardano effetti tossici specifici e sono, invece, rivolti all'evidenziazione di alterazioni fini per l'identificazione di più attendibili livelli senza effetto su cui basare le valutazioni di rischio.

Pubblicazioni.

- Mantovani, A. (1993). Reproductive risks from contaminants in drinking water. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 317-326.
- Mantovani, A., Ricciardi, C., Macri, C., Stazi, A.V. (1993). Prenatal risks deriving from environmental chemicals. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 47-55.
- Vicentini, O., De Angelis, I., Stammati, A., Zucco, F. (1993). Functional alterations induced by the food contaminant furazolidone on the human tumoral intestinal cell line Caco-2. *Toxic. in Vitro*, 7 (4): 403-406.
- Vittozzi, L., Testai, E. (1993). Chloroform. In: *Handbook of hazardous materials*. New York, Academic Press. p. 119-125.
- Zucco, F., Stammati, A. (1993). Research and testing in pharmaco-toxicology with human intestinal cells. In: *Human cells « in vitro » pharmaco-toxicology. Present status within Europe*. V. Rogiers, W. Sonck, E. Shephard, A. Verruyse (Eds). Bruxelles, Vubpress. p. 283-304.

Sottoprogetto 6: Sostanze chimiche esistenti: selezione di priorità mediante modelli matematici e saggi di screening tossicologico.

Sono proseguite le indagini sulle classi di sostanze chimiche precedentemente considerate e cioè: benzeni monosostituiti, idrocarburi alifatici alogenati e idrocarburi aromatici alogenati.

Per i benzeni monosostituiti, al fine di sviluppare un modello di predizione della tossicità acquatica (24h- EC_{50} su *Daphnia magna*) in cui fossero incluse anche le ammine aromatiche, si sono utilizzati, per

la parametrizzazione delle sostanze, descrittori quantomeccanici e di « molecular modelling » (circa 50). Di queste variabili ne sono state successivamente selezionate 22 con il programma GOLPE (Generating Optimal Linear PLS Estimation), usato anche per lo sviluppo dei modelli. Confrontando i modelli ottenuti a) con tutte le variabili, b) con le 22 selezionate e c) con le 9 costanti dei sostituenti (modello precedentemente validato) si è visto che: le migliori capacità predittive sono fornite dai modelli b) e c); le variabili più « modellanti » la proprietà biologica considerata sono quelle correlabili alla idrofobicità, alla forma e al volume del sostituito e della molecola. L'anilina (e così presumibilmente gli NH-donatori) rimane ancora fuori dal modello. Questo confermerebbe l'ipotesi di un diverso meccanismo d'azione di queste sostanze rispetto a quello « aspecifico » del resto della classe.

Per gli idrocarburi alifatici alogenati, è stato sviluppato e validato un modello di persistenza atmosferica, espressa come reattività col radicale (OH) di cloro-, fluoro-carburi, usando descrittori riferibili a frammenti molecolari. Quindi è stata ampliata la classe di composti considerati con cloro-, fluoro-, clorofluoro-metani, -etani, -propani e composti variamente bromurati nonché alcuni composti totalmente alogenati, per un totale di circa 500 sostanze. L'obiettivo era di poter includere gli idrocarburi totalmente alogenati nello stesso modello dei precedenti: in effetti si è visto che il nuovo modello presenta gli stessi parametri statistici e fornisce le stesse predizioni del precedente.

Utilizzando i medesimi descrittori, sono stati sviluppati e validati modelli predittivi di proprietà fisico-chimiche, tra quelle previste dall'Annex m del Regolamento CEE del Consiglio n. 793 del 1993 relativo alla « Valutazione e controllo dei rischi delle sostanze chimiche », per 50 idroalcani C1-C4 variamente alogenati con Cl, F, Br.

Le proprietà così calcolate sono state usate come descrittori, insieme ad altre, per parametrizzare (ove non disponibili i dati sperimentali) i 50 composti precedenti e costruire così un modello di persistenza atmosferica. Un secondo modello di persistenza è stato sviluppato, per gli stessi composti, utilizzando descrittori strutturali riferibili a frammenti molecolari. Entrambi i modelli sono risultati affidabili: il secondo presenta una netta superiorità predittiva rispetto al primo che però è più utile per scopi interpretativi.

Per gli idrocarburi aromatici alogenati, le 10 sostanze del « training set », selezionate tra le circa 70 presenti nelle liste EINECS e HVC mediante disegno statistico, sono state sottoposte a sperimentazione di tossicità acquatica (saggi di immobilizzazione e mortalità su *Daphnia magna*). I dati ottenuti sono in corso di elaborazione per lo sviluppo di un modello mediante 90 descrittori topologici della struttura chimica. È prevista l'inclusione dei derivati alogenati del toluene, per i quali si deve completare la sperimentazione.

Sono state anche modellate proprietà fisico-chimiche tra quelle previste dall'Annex III (cioè « melting point », « boiling point », densità e « flash point »). Il modello è risultato soddisfacente ma dovrà comunque essere validato.

Riguardo alla sperimentazione *in vitro*, sono tuttora in corso le elaborazioni statistiche sulle 50 sostanze saggiate nell'ambito del MEIC.

Si è cercato di approfondire il meccanismo di morte cellulare indotto dai tossici testati, usando la linea cellulare mieloide HL-60, allo scopo di discriminare la morte per necrosi da quella per apoptosi.

Sono stati validati 9 metodi *in vitro* alternativi al test di Draize, insieme con 36 laboratori internazionali, testando 60 sostanze. In particolare, è stato eseguito il test del rosso neutro con cellule Balb 3T3; i risultati sono ora in corso di elaborazione statistica.

Con la linea cellulare V79 saranno testati 10 benzeni alogenati (il « training set » selezionato nell'ambito dell'intera classe) per quanto riguarda la capacità di formare colonie e la sintesi del DNA: sono in corso i primi « screening » per individuare il « range » di concentrazioni in cui sia osservabile un effetto modulato.

Pubblicazioni.

- Chiorboli, C., Piazza, R., Carassiti, V., Passerini, L., Tosato, M.L. (1993). Application of chemometrics to the screening of hazardous substances. Part II. Advances in the multivariate characterization and reactivity modelling of haloalkanes. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 19: 331-336.
- Chiorboli, C., Piazza, R., Carassiti, V., Passerini, L., Tosato, M.L. (1993). Modelling the ionization potential of halogenated aliphatics. *Quant. Struct. Act. Relat.*, 12: 38-43.
- Chiorboli, C., Piazza, R., Tosato, M.L., Carassiti, V. (1993). Atmospheric chemistry: rate constants of the gas-phase reactions between haloalkanes of environmental interest and hydroxyl radicals. *Coord. Chem. Rev.*, 125: 241-250.
- Marchini, S., Hoglund, M.D., Broderius, S. J., Tosato, M.L. (1993). Comparison of the susceptibility of daphnids and fish to benzene derivatives. *Sci. Total Environ.*, Suppl. 1993 (Part 1): 799-808.
- Piazza, R., Chiorboli, C., Carassiti, V., Tosato, M.L. (1993). Modelli multivariati di persistenza troposferica di aloalcani. Confronto fra diversi tipi di descrittori strutturali. In: *STATCHEM93. Statistica e chemiometria per lo studio dell'ambiente*. Atti del X incontro di chimica analitica dell'ambiente. Venezia, 21-23 settembre 1993. 8 p.
- Pino, A., Marchini, S., Tosato, M.L. (1993). Modelli di tossicità acquatica analisi di descrittori empirici e teorici. In: *STATCHEM93. Statistica e chemiometria per lo studio dell'ambiente*. Atti del X incontro di chimica analitica dell'ambiente. Venezia, 21-23 settembre 1993. 8 p.
- Tosato, M.L., Pino, A., Passerini, L., Marchini, S., Viganò, L., Hoglund, M.D. (1993). Updating and validation of a daphnia toxicity model for benzene derivatives. *Sci. Total Environ.*, Suppl.1993 (Part 2): 1479-1490.

Sottoprogetto 7: Ecotossicità e destino ambientale.

Il sottoprogetto si articola in sette linee di ricerca, orientate alla comprensione degli effetti che sostanze chimiche di varia natura possono esercitare soprattutto su popolazioni animali e vegetali degli ecosistemi acquatici. Delle sette linee, tutte pianificate sul quinquennio 1991-1995, l'ultima (« Indagine conoscitiva sull'inquinamento ambientale degli invasi utilizzati per lo stoccaggio, allevamento e cattura dell'ittiofauna ») non risulta aver conseguito risultati utilizzabili nel corso

del 1993, soprattutto in conseguenza dell'andamento annuale delle campagne di campionamento.

Per quanto riguarda la linea sui modelli sperimentali per lo studio degli « stress » ambientali su organismi selezionati, si osserva quanto segue. Nell'ambito di un'indagine sul rischio di danno agli ecosistemi acquatici dovuto all'immissione dei reflui zootecnici contenenti residui di farmaci usati negli allevamenti intensivi è stata saggiata, con il test « Artoxkit M » e con un protocollo originale, la tossicità acuta per la flumequina per *Artemia salina*. La schiusura delle cisti non è apparsa influenzata dalla flumequina (300 mg/l a 24-96 ore) e non si è riscontrato bioaccumulo nei nauplii esposti ad una concentrazione di 1 mg/l. Il farmaco tuttavia è in grado di influenzare la pigmentazione dei nauplii che appaiono frequentemente privi della colorazione aranciata data dai carotenoidi. In un'altra indagine si è cercato di valutare gli effetti su alcune piante agricole di un sulfamidico impiegato negli allevamenti intensivi (la sulfadimetossina) i cui residui sono veicolati dai reflui da essi provenienti, reflui raccolti e conservati per essere successivamente utilizzati come fertilizzanti. Il farmaco altera il normale sviluppo postgerminativo e l'accrescimento delle radici, degli ipocotili e delle foglie in *Panicum miliaceum*, *Pisum sativum* e *Zea mais*, e se ne riscontra inoltre bioaccumulo negli stessi organismi.

In una terza indagine sono stati ulteriormente approfonditi i dati sulla genotossicità dell'antibiotico bacitracina. Infatti, oltre ai dati già ottenuti sulla drastica riduzione, più evidente a basse (tra 2, 5 ng/ml e 2, 5 fg/ml) che ad alte concentrazioni (25 mg/ml e 250 ng/ml), dei processi differenziativi indotti dalla bacitracina su cellule MEL (Murine Erythroleukemia Friend Cells), sono stati isolati cloni mutanti indotti dal trattamento e si è dimostrato che le due diverse risposte ottenute con le basse ed alte concentrazioni dipendono dalla capacità o meno di attivare meccanismi di riparo del patrimonio genetico danneggiato dalla presenza del farmaco.

Infine, sono state completate le analisi dei sedimenti marini presi in sei diverse postazioni dell'area lagunare di Venezia. I rilevamenti hanno riguardato i seguenti micro contaminanti ambientali: PCDD, PCDF, PCB, PAH, i metalli pesanti, ed alcuni pesticidi clorurati. Nell'ambito degli studi in collaborazione con l'Istituto sperimentale delle ferrovie dello Stato, è stata eseguita e completata la modellizzazione statistico-matematica e chemiometrica dei dati raccolti negli anni precedenti nel tentativo di verificare l'esistenza di correlazioni tra composti secondari (PCDD e PCDF) e primari (PCB) sia nei fluidi dielettrici in apparecchiature elettriche in normale impiego che in quelle incidentate. È stata, inoltre, studiata la cinetica di fototrasformazione di quattro congeneri dei PCB sottoposti a irraggiamento con luce pseudosolare (lampada allo xenon da 1,5 kW) in un' sospensione acquosa di biossido di titanio (~2 g/L). Sono stati impiegati tempi d'irraggiamento fino a 13 h. L'analisi è limitata al rilevamento dei composti-parente soprattutto per costruire e paragonare le cinetiche di dissipazione. Intutti i casi, si è osservata una veloce riduzione dei traccianti nelle prime 1-2 h, fino al raggiungimento di un « plateau ». Il livello di « plateau » appare congenere-specifico.

Nell'ambito delle attività finanziate dal Ministero dell'ambiente, è continuato ed è stato completato il rilevamento di PCB, PCDD e PCDF

in aree con suoli caratterizzati da elevati carichi organici xenobiotici (sito industriale inquinato ACNA di Cengio-SV) e in quelle limitrofe. In particolare, sono stati eseguiti numerosi accertamenti omologo-(per i PCB) e congenere-(per PCDD e PCDF) specifici nel suolo e nei sedimenti piezometrici dell'area del sito. Nel corso dello stesso anno è stato anche completato lo studio relativo alle aree limitrofe all'insediamento. Per la rilevanza verso la salute umana, e nell'ambito di studi promossi dalla Regione Toscana, sono stati eseguiti rilevamenti di microcontaminanti d'importanza tossicologica (PCB, PCDD, PCDF, IPA, residui di pesticidi, eccetera) in vari campioni d'interesse alimentare, tra cui matrici di biota marino (mitili) e di dieta nazionale; in particolare, sono stati anche eseguiti rilevamenti sul latte di mucca. Le indagini sono state estese a matrici campionate da aria e suolo nell'ambiente generale ed urbano.

Riguardo agli studi metabolici e tossicologici su pesci, sono stati conclusi gli studi sperimentali in corso ed è stata migliorata la struttura della banca dati sugli effetti ecotossicologici dei pesticidi. Ambienti marini di diversa tipologia e in aree costiere diverse (Mare Tirreno e Mare Adriatico) sono stati sottoposti ad analisi microbiologiche. Sono stati ricercati microrganismi potenzialmente patogeni, quali stafilococchi e *Clostridium perfringens* in acque e sedimenti. Per quanto riguarda la ricerca degli stafilococchi sembra emergere la tendenza ad un accumulo di questi microrganismi in numero elevato nei sedimenti. Le specie identificate sono state quelle comunemente presenti sul corpo umano a dimostrazione che l'effetto dilavante dell'acqua permette la loro diffusione e distribuzione nell'ambiente. La ricerca di microrganismi appartenenti al genere *Staphylococcus* può fornire informazioni supplementari sulla qualità igienico-sanitaria di acque marine. Per quanto riguarda la ricerca dei clostridi solfitoriduttori e, in particolare, di *Clostridium perfringens* sono stati esaminati campioni di sedimento prelevati lungo le coste adriatiche. È stata verificata l'efficienza di metodi di analisi diversi mediante l'uso di substrati culturali differenti. Il terreno OPSP agar è risultato essere il migliore tra i substrati utilizzati. L'identificazione delle specie isolate ha confermato un'alta percentuale di *Clostridium perfringens* nei sedimenti analizzati.

L'attività di lavoro sugli aspetti microbiologici e tossicologici delle biomasse algali si è indirizzata all'esame degli effetti dell'eutrofizzazione in ambienti marini e nelle acque dolci. Nel primo caso sono stati conclusi lavori su specifiche fenomenologie del Mare Adriatico (quali l'esuberante produzione di esopolimeri mucosi da parte di alghe). Contemporaneamente, sempre per questo stesso mare, sono stati compiuti studi per accertare se esista una relazione tra presenza di microfitoplancton e clorofilla « a ». In considerazione della ridotta trasparenza che caratterizza l'alto e medio Adriatico, anche in ragione dello stato trofico, si è inoltre formulato un programma di accertamento che, approvato dal Consiglio superiore di sanità, deve essere applicato, nel corso di questa campagna balneare, ai fini della concessione delle deroghe. Nel campo delle acque dolci i problemi toccati sono stati quelli inerenti gli ambienti lenticati usati per scopi ricreativi o come invasi da cui poter erogare acqua da destinare ad uso potabile. Sono

stati considerati gli effetti tossici diretti dovuti alla presenza di ceppi algali che producono biotossine e quelli indotti dai processi di potabilizzazione, fermando l'attenzione ai « by-products » della clorazione e soffermandosi a considerare possibili forme alternative di disinfezione da poter attuare in caso di fioriture algali. Si rileva, infine, come per la prima volta si sia organizzata una serie di attività informative sulle conseguenze che fioriture algali tossiche hanno sulla vita acquatica e si sia prodotto un manuale aggiornato in tema di biotossine algali.

Publicazioni.

- Berlincioni, M., Croce, G., Di Domenico, A., La Rocca, C., Lolini, M., Megli, A., Pupp, M., Rizzi, L. (1993). Reliability assessment of a method for detecting priority organic microcontaminants in urban air. In: *Dioxin '93*. 13th International symposium on chlorinated dioxins and related compounds. Vienna, September 1993. H. Fiedler, H. Frank, O. Hutzinger, W. Parzefall, A. Riss, S. Safe (Eds). Vienna, Federal Environmental Agency. (Organohalogen compounds, 11). p. 171-174.
- Bernhard, H., Botti, P., Mosello, R., Muntau, H.W., Sechi, N., Silvano, R., Vacca, S., Viola, A., Volterra, L. (1993). Analisi delle cause della eutrofizzazione delle acque del sistema idraulico Flumendosa-Campidano in relazione alla applicazione della direttiva CEE sulle acque potabili. Relazione generale. CCE - Regione Autonoma della Sardegna - EAF (Eds). Volume A: 307.
- Bonadonna, L., Dal Cero, C., Liberli, R., Pirrera, A., Santamaria, F., Volterra, L. (1993). *Clostridium perfringens* come indicatore insediamenti marini. *Ing. San. Amb.*, (1): 28-30.
- Bonadonna, L., De Mattia, M., Liberti, R., Volterra, L. (1993). Presenza e distribuzione di stafilococchi in ambienti marini. *Ig. Mod.*, 99: 706-714.
- Bruno, M., Coccia, A.M., Volterra, L. (1993). Ecology of mucilage production by *Amphora coffeiformis* var. *perpusilla* blooms of Adriatic sea. *Water. Air Soil Pollut.*, 69: 201-207.
- Di Domenico, A., De Felip, E., Ferri, F., Iacovella, N., La Rocca, C., Lupi, C., Minicro, R., Rodriguez, F., Scotto di Tella, E., Silvestri, S., Turrio Baldassarri, L., Volpi, F. (1993). Polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the soil of an area neighboring a contaminated industrial site. In: *Dioxin '93*. 13th International symposium on chlorinated dioxins and related compounds. Vienna, September 1993. H. Fiedler, H. Frank, O. Hutzinger, W. Parzefall, A. Riss, S. Safe (Eds). Vienna, Federal Environmental Agency. (Organohalogen compounds, 12). p. 247-250.
- Di Domenico, A., Ferri, F., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N., La Rocca, C., Miniero, R., Rodriguez, F., Scotto di Tella, E., Silvestri, S., Tafani, P., Turrio Baldassarri, L., Volpi, F. (1993). Polychlorinated biphenyl, dibenzodioxin, and dibenzofuran occurrence in the general environment in Italy. *Chemosphere*, 27 (1/3): 83-90.
- Keizer, J., D'Agostino, G., Nagel, R., Gramenzi, F., Vittozzi, L. (1993). Comparative diazinon toxicity in guppy and zebra fish: different role of oxidative metabolism. *Environ. Toxicol. Chem.*, 12: 1243-1250.
- Mengarelli, C., Volterra, L. (1993). Clorofilla « a » e fioriture algali lungo la riviera anconetana. *Ambiente Risorse Salute*, 16 (4): 21-23.
- Migliore, L., Brambilla, G., Grassitellis, A., Dojmi Di Delupis, G. (1993). Toxicity and bioaccumulation of sulphadimethoxine *Artemia* (Crustacea, Anostraca). *Int. J. Salt Lake Res.*, 2 (2): 141-152.

- Migliore, L., Dojmi Di Delupis, G., Cappellaro, H., Brambilla, G. (1993). Drugs in aquaculture: monitoring of contamination and proposal for its reduction by the use of *artemia salina* (L.) in lakes and reservoirs. In: *Strategies for lake ecosystems beyond 2000*. Proceedings of the 5th International conference on the conservation and management of lakes. Stresa (Italy), 17-21 May 1993. G. Giussani, C. Callieri (Eds). p. 291-294.
- Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N., Bocca, A., Larsen, B.R. (1993). GC-MS determination of HCB, DDT, DDE, and selected PCB congeners in cow's milk. *Fresenius Environ. Bull.*, 2: 370-374.
- Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N., La Rocca, C. (1993). Differences in polychlorobiphenyl (PCB) contamination patterns in various environmental matrices. *Sci. Total Environ.*, Suppl. 1993 (Particolo 2): 1439-1451.
- Volterra, L. (1993). Sanitary implication associated with the use of eutrophic freshwater. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (2): 327-333.

Sottoprogetto 8: Processi atmosferici e qualità dell'aria.

Le linee di ricerca che hanno come oggetto di indagine lo studio dell'aerosol atmosferico hanno completato alcune delle attività previste; in particolare, è stato completato lo studio delle caratteristiche chimico-fisiche di microparticelle contenenti metalli (Cr, Cu, Ni, V, Ti, Fe) e quello delle correlazioni tra alcuni parametri meteorologici e le concentrazioni di polveri totali nell'aria di una zona urbana; è stato anche completato lo studio sulla presenza di piombo in diverse frazioni dimensionali delle polveri aerodisperse.

Inoltre, sono state messe a confronto le tecniche di microscopia ottica a contrasto di fase ed elettronica a scansione per la determinazione di alcuni tipi di fibre di amianto nell'atmosfera di ambienti interni. La valutazione delle prestazioni di diversi campionatori per il prelievo del bioaerosol è proseguita con uno studio comparativo di due strumenti comunemente impiegati per questo tipo di prelievo negli ambienti interni.

Nell'ambito della linea di ricerca sulla trasformazione chimica dell'aerosol atmosferico è stato portato a termine uno studio sul contributo del traffico veicolare all'inquinamento atmosferico ed è stato iniziato uno studio dei meccanismi di formazione e dei metodi di misura dell'aerosol acido in collaborazione con l'Environmental and Occupational Health Sciences Institute della Rutgers University del New Jersey (USA).

Le indagini sulla qualità dell'aria e sul controllo di qualità dei dati hanno avuto come oggetto lo studio, tuttora in corso, delle serie storiche dei dati orari, giornalieri e mensili di ossido di carbonio rilevati nella stazione ISS a partire dal 1977, nonché il rilevamento delle concentrazioni di benzene e di IPA (idrocarburi policiclici aromatici). Per quanto riguarda gli aromatici presenti nella fase gassosa, si è osservato che le concentrazioni medie annuali, rilevate a partire dal 1990, non hanno subito sensibili variazioni.

Relativamente al controllo di qualità dei dati, è stato portato a termine con successo il programma di intercomparazione per i sistemi di calibrazione degli analizzatori di ossidi di azoto organizzato dal

Centro comune di ricerca di Ispra; al programma hanno partecipato, oltre all'ISS, altri 12 laboratori europei. Inoltre è stato realizzato uno studio sulle metodologie per la calibrazione degli analizzatori automatici.

Per quanto riguarda gli studi sugli effetti tossici e genotossici del particolato atmosferico, è stata completata una ricerca sulle caratteristiche mutagene delle emissioni prodotte dalla combustione di gasoli di diversa formulazione; i risultati ottenuti hanno messo in evidenza un drastico abbattimento dell'emissione di specie genotossiche nei formulati contenenti composti a 2 o 3 anelli naftenici in sostituzione degli aromatici.

Negli estratti di particolato atmosferico inalabile prelevati in una zona con traffico intenso sono stati determinati 7 congeneri tossici della famiglia delle policlorodibenzodiossine, 10 congeneri tossici della famiglia dei policlorodibenzofurani e 45 congeneri della famiglia dei policlorobifenili. I primi due sono presenti in concentrazioni dell'ordine di alcuni picogrammi/m³; gli ultimi sono presenti in concentrazioni intorno al nanogrammo/m³.

Nell'ambito delle ricerche su popolazioni professionalmente esposte a gas di scarico e a vapori di carburanti, sono state completate alcune indagini epidemiologiche (sui dipendenti della raffineria API di Falconara Marittima in provincia di Ancona e sui gestori di impianti di distribuzione localizzati nella regione Lazio); è stata effettuata un'indagine di monitoraggio ambientale nelle stazioni di servizio di Roma che ha evidenziato un livello medio di esposizione a benzene (0,5 mg/m³) paragonabile a quello registrato in altri paesi occidentali; su un campione di benzinai è stata anche realizzata un'indagine di monitoraggio biologico per valutare l'eventuale associazione tra esposizione a benzene ed escrezione urinaria di 8-idrossideossiguanosina.

Le ricerche sulla modellistica sono state concluse relativamente all'individuazione del predittore « optimum » dei valori massimi giornalieri delle concentrazioni di ossido di carbonio e al comportamento in atmosfera del benzene quando si disponga di un campione piccolo e le serie dei dati siano in scala temporale diversa.

Pubblicazioni.

- Bonadonna, L., Marconi, A. (1993). Confronto tra due sistemi di campionamento per il prelievo di aerosol biologici. In: *Atti del 12° Congresso nazionale dell'AIID*. Giulianova, giugno 1993. A cura di D. Cottica, G.F. Peruzzo. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa). p. 160-162.
- Burrigato, F., Diociaiuti, M., Gianfagna, A., Paoletti, L. (1993). Microcrystalline phases in fly ashes. An investigation by SEM and TEM. In: *Proceedings of the Multinational congress on electron microscopy*. Parma, September 13-17, 1993. *Microscopia Elettronica*, 14: 265-266.
- D'Innocenzio, F., Martinangeli, A., Marconi, A. (1993). Relazione tra concentrazioni di polveri aerodisperse in area urbana e parametri meteorologici. In: *Atti del 12° Congresso nazionale dell'AIID*. Giulianova, giugno 1993. A

- cura di D. Cottica, G.F. Peruzzo. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa), p. 220-222.
- Diociaiuti, M. (1992; pubblicato nel 1993). Electron energy loss spectroscopy microanalysis on light elements by a conventional transmission electron microscope. *Vuoto*, 22 (2): 7-14.
- Diociaiuti, M., Paoletti, L. (1993). Structural and chemical-physical characterization of metal microclusters and their oxidation. *Trends in Vacuum Sci. Technol.*, 1: 285-312.
- Diociaiuti, M., Paoletti, L., Puledda, S., Bertolaccini, M.A. (1993). Il contributo del traffico veicolare all'inquinamento atmosferico in area urbana. In: *Atti del 1° Simposio nazionale sulle strategie e tecniche di monitoraggio dell'atmosfera*. Roma, 20-22 settembre 1993. A cura di P. Ciccioli. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Società Chimica Italiana. Roma, Società Chimica Italiana. p. 605-612.
- Fuselli, S., Crebelli, R. (1993). Chemical and mutagenic features of fly ash from municipal solid waste incinerators. In: *Proceedings of the Second international symposium on combustion and energy recovery from MSW*. Palermo, March 25-27, 1993. p. 278-287.
- Lagorio, S., Forastiere, F., Iavarone, I., Vanacore, N., Fuselli, S., Carere, A. (1993). Exposure assessment in a historical cohort of filling station attendants. *Int. J. Epidemiol.*, 22 (Suppl. 2): S51-S56.
- Marconi, A. (1993). L'amianto disperso. *Ambiente. Consulenza pratica per l'impresa*, (10): 68-73.
- Marconi, A., Falleni, F., Campanella, E. (1993). Confronto tra microscopia ottica in contrasto di fase e microscopia elettronica a scansione per l'analisi delle fibre di amianto aerodisperse in ambiente di ufficio. *Med. Lav.*, 84 (3): 211-216.
- Menichini, E. (1993). Verso la definizione di uno standard di qualità per gli IPA in atmosfera. In: *Atti del Convegno « Inquinamento atmosferico da idrocarburi policiclici aromatici (IPA) nelle città italiane »*. La Spezia, 18-19 giugno 1992. Genova, Editrice abc. p. 13-21.
- Turrio Baldassari, L., Carere, A., Di Domenico, A., Fuselli, S., Iacovella, N., Rodrigez, F. (1993). La contaminazione dell'aria e del particolato inalabile di Roma: PCDD, PCDF, PCB, IPA e benzene. In: *Atti del 1° Simposio nazionale sulle strategie e tecniche di monitoraggio dell'atmosfera*. Roma, 20-22 settembre 1993. A cura di P. Ciccioli. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Società Chimica Italiana. Roma, Società Chimica Italiana. p. 598-604.
- Valero, F., Garcia Miguel, J.A., Luna, Y., Martin, M.L., Mura, M.C. (1993). Tropospheric ozone concentrations related to wind directions at Izaña, Tenerife, Spain. In: *Geophysics and environment: background air pollution*. Rome, June 16-18, 1992. *Bollettino Geofisico*, 16 (1): 563-570.

Sottoprogetto 10: Qualità del suolo e rifiuti.

Sono proseguite le elaborazioni dei dati analitici delle concentrazioni di inquinanti in campioni di rifiuti e di suoloprelevati, tramite carotaggi, in alcune discariche del Veneto, utilizzate nel passato per lo smaltimento di rifiuti solidi con modalità di gestione non del tutto controllate. In particolare, sono stati messi a confronto i risultati verificati in discariche sviluppate in contesti differenti per quanto riguarda le modalità di gestione e le caratteristiche idrogeologiche dei suoli su cui insistevano.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Sono proseguite le ricerche sulla cessione di alcuni metalli pesanti da parte di scorie prodotte nell'incenerimento di rifiuti solidi urbani, al fine di un loro utilizzo quale materia prima secondaria. I risultati hanno mostrato un rilascio relativamente basso dei metalli analizzati ma un'influenza delle condizioni di ossido-riduzione dell'ambiente sulla loro mobilità.

Sono state condotte ricerche sia in condizioni di laboratorio sia con indagini sul campo per la valutazione dell'impatto sul suolo e sull'ambiente acquatico che hanno materiali plastici di vario tipo alla fine dell'uso quando divengono rifiuti.

Nello smaltimento dei rifiuti ospedalieri, in merito alle disposizioni legislative, sono stati studiati i vari problemi che possono sorgere con il trattamento in loco: i problemi sono di carattere tossicologico, biologico e anche psicologico.

Sono proseguiti gli studi mirati all'ottimizzazione del metodo analitico diffrattometrico per la determinazione differenziata di elementi fibrosi e particelle nei materiali di rifiuto contenenti amianto. Nell'ambito dell'applicazione della legge riguardante la messa in bando dell'amianto e dei suoi prodotti, è stata realizzata una rassegna tecnica e tossicologica sulle fibre alternative impiegabili in prodotti e manufatti.

Pubblicazioni.

- Cecchetti, G., Marconi, A., Casciani, M., Merluzzi, R. (1993). Materiali sostitutivi dell'amianto. In: *Atti del 12° Congresso nazionale dell'AIDII. A cura di D. Cottica, G.F. Peruzzo. (Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa). Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. p. 203-210.*
- Le fibre sostitutive dell'amianto nei prodotti in amianto-cemento.* (1993). A cura di A. Marconi, G. Cecchetti. Roma. Istituto di Studi sui Materiali Fibrosi (ISMF). 65 p.
- Jirillo, R., Musmeci, L., Mele, G. (1993). Indagine analitica sulla percentuale degradativa di materiali cartacei ed in poliaccoppiato mediante metodiche di interrimento. *Nota I. Rifiuti Solidi*, 7 (3): 201-205.
- Jirillo, R., Musmeci, L., Mele, G. (1993). Indagine analitica sulla percentuale degradativa di materiali cartacei ed in poliaccoppiato mediante metodiche di interrimento. *Nota II. Rifiuti Solidi*, 7 (4): 273-276.
- Musmeci, L., Volterra, L., Gucci, P.M.B. (1993). The soil burial test as a method for determining the biodegradability of plastics. *Fresenius Environ. Bull.*, 2: 635-640.
- Musmeci, L., Volterra, L., Gucci, P.M.B., Coccia, A.M., Esposito, S. (1993). Accertamento della capacità biodegradativa di film plastici tramite metodi per interrimento. In: *Atti del Congresso biennale dell'Associazione Nazionale di Ingegneria Sanitaria-Ambientale (ANDIS)*. Palermo, 21-23 settembre 1993. Vol. 3, p. 263-273.
- Puledda, S., Paoletti, L. (1993). Il problema della determinazione dell'amianto nei materiali di massa: studio dell'effetto della macinazione sulla risposta diffrattometrica del crisotilo contenuto in un campione di amianto-cemento. *Med. Lav.*, 84 (4): 297-305.
- Santarsiero, A., Ottaviani, M. (1993). Hospital waste management in developing countries. In: *Hazardous waste management in economically developing countries*. Istanbul, Turkish National Committee on Solid Wastes, ISWA. p. 91-97.

Sottoprogetto 13: Radiazioni ionizzanti.

Il sottoprogetto si è articolato in cinque linee di ricerca, che costituiscono un insieme logicamente collegato di studiche coprono i seguenti aspetti:

- a) metodi e tecniche di rivelazione e misura delle radiazioni ionizzanti;
- b) effetti biologici delle radiazioni ionizzanti in sistemi sperimentali e relativi modelli interpretativi;
- c) indirizzi e metodi di radioprotezione.

Nell'ambito del primo punto sono continuate le attività di dosimetria legate all'utilizzo della tecnica di risonanza di spin elettronico (ESR) quali: lo studio delle possibilità della dosimetria ad alanina nel settore delle basse dosi; la valutazione delle dosi assorbite in caso di incidente con la partecipazione all'esperimento di simulazione di incidente di criticità del reattore Silena (Francia); lo studio dell'impiego di zuccheri per la dosimetria incidentale; l'analisi delle proprietà ESR di composti termoluminescenti; l'utilizzo della tecnica ESR per la determinazione della dose assorbita a seguito di somministrazione di radiofarmaci; la caratterizzazione di dosimetri sottili ad alanina per l'impiego con fasci terapeutici di protoni; lo studio del danno indotto dalla radiazione su un copolimero di impiego industriale.

Studi finalizzati alla dosimetria sono stati compiuti anche mediante misura degli effetti radioindotti rivelabili con tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN). Sono stati messi a punto dieci dosimetri in grado di effettuare misure tridimensionali su sistemi tessuto-equivalenti mediante RMN. Il primo dosimetro considerato è stato una variante del dosimetro di Fricke, ottenuto con l'aggiunta di un gel di agarosio, le cui proprietà sono state caratterizzate sia dal punto di vista della risposta che della stabilità. Il secondo dosimetro considerato è basato su sistemi lipidici dispersi (film di Langmuir-Blodgett e vescicole multilamellari). Una prima caratterizzazione di questi sistemi ha evidenziato la necessità di ricorrere a tecniche d'indagine particolarmente sofisticate.

Nell'ambito degli effetti biologici è continuato lo studio degli effetti prodotti da particelle densamente ionizzanti, condotto nel quadro di un programma di ricerca comunitario.

Utilizzando cellule di mammifero in coltura, sono stati completati gli esperimenti di inattivazione prodotta da fasci di deutoni di diversa energia. Uniti ai dati ottenuti in precedenza con protoni e particelle alfa, questi risultati portano alla conclusione che l'andamento dell'efficacia biologica in funzione del trasferimento lineare d'energia (LET) è caratteristico per ciascun tipo di particella. Poiché i calcoli basati sulla simulazione delle tracce non sono in grado di riprodurre completamente le differenze sperimentali nell'efficacia delle diverse particelle, si è ottenuta un'importante indicazione sulle limitazioni degli attuali codici di calcolo. Sono stati effettuati esperimenti sull'induzione di

mutazione indotta da deutoni, i quali hanno confermato significative differenze rispetto ai protoni anche per questo tipo di effetto. Nel loro complesso, tali risultati suggeriscono che la massa « per sé » della particella possa influenzarne l'effetto biologico.

Lo studio dei meccanismi del danno prodotto da radiazioni su cellule di origine umana inducibili al differenziamento è continuato sulla linea cellulare L5 di mioblasti di ratto, in grado di mimare il differenziamento di fibre muscolari. Il danno indotto da raggi X è stato misurato in termini di rotture sulla singola elica del DNA mediante la tecnica di eluizione alcalina. Le curve dose-risposta e l'analisi della cinetica di ricongiungimento ha dato risultati qualitativamente simili a quelli ottenuti con cellule umane K562, avvalorando l'ipotesi che in cellule differenziate i cambiamenti strutturali e metabolici legati ai processi differenziativi possono influenzare sia l'ammontare del danno che la sua riparazione.

Parallelamente è continuato lo studio del danno ossidativo prodotto dal trattamento radiante sulla membrana cellulare, utilizzando la tecnica di « multifrequency cross-correlation phase and modulation ». I risultati ottenuti mostrano che per tempi fino a 4 ore le alterazioni di membrana indotte dal danno ossidativo non subiscono cambiamenti dovuti a fenomeni riparativi.

Nell'ambito delle ricerche sugli indirizzi e metodi di radioprotezione, è continuata l'attività rivolta alla radio protezione dei pazienti, settore in cui l'Istituto è un fondamentale punto di riferimento a livello nazionale e comunitario. È stata rivolta l'attenzione ai problemi connessi con le analisi mammografiche per ricercare il miglior compromesso tra dose al paziente e qualità dell'immagine. A tale scopo è stato completato lo studio del fascio emesso da unità mammografiche convenzionali ed è stato analizzato il contributo della radiazione diffusa anche in relazione agli effetti della filtrazione aggiuntiva e dell'uso di una griglia antidiffusione.

Pubblicazioni.

- Baccaro, S., Buontempo, U., Caccia, B., Onori, S., Pantaloni, M. (1993). ESR study of irradiated ethylene-propylene rubber. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 331-335.
- Baccaro, S., Buontempo, U., Caccia, B., Onori, S., Pantaloni, M. (1993). Post-irradiation evolution of gamma produced radicals in ethylene-propylene rubber. *Radiat. Phys. Chem.*, 42 (1/3): 241-244.
- Baccaro, S., Caccia, B., Onori, S., Pantaloni, M. (1993). ESR investigation of irradiated ethylene-propylene rubber. In: *Polimex-93. International symposium on polymers*. Cancun (Mexico), 1-5 November 1993. T. Ogawa, G. Burillo, M.E., Agurre, M. De Pilar Carreón (Eds). Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México. p. 201-202.
- Bartolotta, A., Fabrizi, F.R., Onori, S., Pugliani, L. (1993). European intercomparison of dosimeters used for quality control in diagnostic radiology: analysis of the Italian results. In: *Proceedings of the 7. Congresso nazionale AIFB*. G. Arcovito, R.C. Avanzo, F. Rustichelli (Eds). Monte Conero, Ancona, June 8-12, 1992. *Phys. Med.*, 9 (Suppl.1): 103-106.

- Bartolotta, A., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M., Petetti, E. (1993). Sources of uncertainty in therapy level alanine dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 13-17.
- Bartolotta, A., Gobbi, G., Italiani, M., Leogrande, M.P., Onori, S., Petetti, E., Raymondi, C., Salvadori, P. (1993). Alanine-based dosimetry of electron beams for radiotherapy: dose distribution in phantom and quality assurance of treatment planning system. In: Proceedings of the 7. Congresso nazionale AIFB . Monte Conero, Ancona, June 8-12, 1992. G. Arcovito, R.C. Avanzo, F. Rustichelli (Eds). *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 189-191.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Sapora, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1993). Inactivation and mutation induction in V79 cells by low energy protons: re-evaluation of the results at the LNL facility. *Int. J. Radiat. Biol.*, 63 (3): 331-337.
- Bortolin, E., Fattibene, P., Furetta, C., Onori, S. (1993). ESR of Mg_2SiO_4 : Tb TL phosphors. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 327-330.
- Calicchia, A., Gambaccini, M., Indovina, P.L., Mazzei, F., Pugliani, L. (1993). Effect of filtration and kVp on the energy spectrum of a mammographic X-ray beam. In: Proceedings of the 7. Congresso nazionale AIFB . Monte Conero, Ancona, June 8-12, 1992. G. Arcovito, R.C. Avanzo, F. Rustichelli (Eds). *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 136-138.
- Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Belli, M., Ianzini, F., Sapora, O., Tabocchini, M.A., Simone, G. (1993). Radiobiology and radiotherapy projects with accelerated charged particles at the « INFN-Laboratori Nazionali di Legnaro »: present status and future perspectives. In: Proceedings of the 7. Congresso nazionale AIFB. Monte Conero, Ancona, June 8-12, 1992. G. Arcovito, R.C. Avanzo, F. Rustichelli (Eds). *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 161-165.
- Colacicchi, S., Onori, S., Petetti, E., Sotgiu, A. (1993). Application of low frequency EPR imaging to alanine dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 391-395.
- Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M., Petetti, E. (1993). Dosimetria ESR con alanina. In: *Atti del Convegno della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR) « Il trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti: aspetti scientifici e sanitari »*. Roma, 22 novembre 1992. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 17-26.
- Fuochi, P.G., Onori, S., Casali, F., Chirico, P. (1993). Dose control in electron beam processing: comparison of results from a graphite charge collector, routine dosimeters and the ISS alanine-based dosimeter. *Radiat. Phys. Chem.*, 42 (4/6): 809-812.
- Nette, H.P., Onori, S., Fattibene, P., Regulla, D., Wieser, A. (1993). Coordinated research effort forestablishing an international radiotherapy dose intercomparison service based on the alanine/ESR system. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 711.
- Regulla, D., Bartolotta, A., Deffner, U., Onori, S., Pantaloni, M., Wieser, A. (1993). Calibration network based on alanine/ESR dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 23-31.
- Sapora, O., Maggi, A., Maione, B., Pazzaglia, S., Tabocchini, M.A. (1993). K562. A human cellular system capable of undergoing *in vitro* differentiation: measurement of genotoxic parameters useful for cytotoxicity evaluation. *ATLA*, 21: 50-56.
- Van Laere, K., Onori, S., Bartolotta, A., Collens, F. (1993). Study of intrinsic energy dependence of α -alanine and dose intercomparison with ESR and ISE techniques. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 33-39.

Sottoprogetto 14: Radiazioni non ionizzati.

Secondo una convenzione universalmente accettata, con il termine di radiazioni non ionizzanti si intendono:

- a) i campi elettromagnetici, a loro volta divisi in campi statici, campi a frequenze estremamente basse, campi a bassa frequenza, radiofrequenze e microonde;
- b) la radiazione ottica, a sua volta suddivisa in infrarossa, visibile e ultravioletta;
- c) la radiazione laser e,
- d) gli ultrasuoni.

La tematica è quindi estremamente vasta e richiede competenze diverse. Poiché infatti i meccanismi di interazione dei campi elettromagnetici con i sistemi biologici dipendono moltissimo dalla frequenza dei campi stessi, i diversi settori sopra elencati possono considerarsi in larga misura distinti e separati. Le caratteristiche del tutto diverse di altre forme di radiazione, come quella ottica da sorgenti classiche o da laser e ancora, a maggior ragione, degli ultrasuoni fanno sì che questi settori siano in misura ancora maggiore distinti dagli altri.

Questa suddivisione su basi logico-scientifiche trova in altri paesi corrispondenza a livello organizzativo negli organici di enti analoghi all'Istituto superiore di sanità, dove esistono strutture di adeguate dimensioni interamente rivolte alle problematiche delle radiazioni non ionizzanti e articolate al loro interno in modo tale che ogni gruppo sia dedicato ad uno specifico settore di ricerca e di intervento. Nell'ISS, al contrario, tutte queste attività ricadono sul Reparto di « Fisica atomica » del Laboratorio di fisica, cui competono le attività istituzionali relative a tutti i tipi di radiazioni non ionizzanti.

Da questo punto di vista il sottoprogetto ha assunto una valenza strategica in termini di ricerca di base necessaria alla definizione di qualsiasi attività normativa e di consulenza allo Stato in questo delicato settore. Ne risulta, a fronte di un'accresciuta richiesta di attività istituzionale a livello nazionale, comunitario e internazionale, un insostenibile sottodimensionamento delle risorse umane e organizzative in questo settore, cui altri paesi industrializzati dedicano interi dipartimenti.

L'attività di ricerca, nel 1993, si è concentrata in modo particolare sui problemi dei campi elettrici e magnetici a frequenza industriale, con riferimento soprattutto alle linee ad alta tensione, nonché sull'impatto ambientale e sanitario delle emittenti radiotelevisive, il cui numero in Italia è estremamente elevato. Tenuto conto della rilevanza di quest'ultimo problema, si è avviato, in collaborazione con le regioni, un progetto di archivio nazionale delle emittenti per valutazioni di carattere sanitario, che è stato anche inserito nel piano statistico nazionale dell'ISTAT.

Nel settore della radiazione ottica, particolare enfasi è stata data alla determinazione dei livelli di esposizione a radiazione ultravioletta.

Pubblicazioni.

- Bonincontro, A., Mari, C., Mariutti, G.F. (1993). Irreversible transition of the dielectric β -dispersion observed during a 45' hyperthermic treatment on V79 fibroblasts. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. M. Blank (Ed.). San Francisco, San Francisco Press. p. 915-918.
- Grandolfo, M. (1993). Extremely low frequency electromagnetic fields: environmental exposure levels, epidemiological studies and risk assessment. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 30: 239-252.
- Grandolfo, M. (1993). Radiazioni non ionizzanti e risonanza magnetica: normative nazionali ed internazionali. In: *Radiazioni non ionizzanti. Risonanza magnetica, radiazione ottica, prevenzione e sicurezza*. P. Bassoli, et al. (Eds). (Quaderni di Tecniche di Protezione Ambientale). Bologna, Pitagora Editrice. Vol. 26, p. 47-59.
- Grandolfo, M. (1993). Recenti sviluppi in tema di protezione dalle radiazioni non ionizzanti. In: *Atti del XXVII Congresso nazionale AIRP*. Università di Ferrara, Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni. Ferrara, 16-18 settembre 1991. Roma, AIRP. Vol. 1, p. 201-215.
- Grandolfo, M., Repacholi, M.H. (1993). Risk assessment and IRPA/ INIRC guidelines on protection against electromagnetic fields and waves. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. M. Blank (Ed.). San Francisco, San Francisco Press. p. 77-80.
- Malorni, W., Santini, M.T., Paradisi, S., Straface, E., Grandolfo, M., Cametti, C., Donelli, G. (1993). Membrane effects of extremely low frequency magnetic fields on K562 cells. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. M. Blank (Ed.). San Francisco, San Francisco Press. p. 471-474.
- Petrini, C., Vecchia, P. (1993). Linee elettriche ad alta tensione: valutazione di impatto ambientale. *Energia Elettrica*, 70 (2): 34-37.
- Petrini, C., Vecchia, P. (1993). Problematiche sanitarie connesse con le linee ad alta tensione. *AEI Automazione Energia Informazione*, 80 (4): 72-75.
- Polichetti, A., Vecchia, P., Angelini, V., Chiotti, E., Ranghiasi, C. (1993). Livelli di campo magnetico a 50 Hz in ambiente lavorativo: risultati di un'indagine in laboratorio di ricerca. In: *Atti del XXVII Congresso nazionale AIRP*. Università di Ferrara, Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni. Ferrara, 16-18 settembre 1991. Roma, AIRP. Vol. 2, p. 523-529.
- Vecchia, P. (1993). Health effects of mobile radiotransceivers. In: *Atti del VI Convegno « Sistemi radiomobili »*. Bologna, 27-28 ottobre 1993. Bologna, Press Club Editore. p. 151-156.
- Vecchia, P. (1993). Rischi da agenti fisici presenti in risonanza magnetica. In: *Radiazioni non ionizzanti. Risonanza magnetica, radiazione ottica, prevenzione e sicurezza*. P. Bassoli, et al. (Eds). (Quaderni di Tecniche di Protezione Ambientale). Bologna, Pitagora Editrice. Vol. 26, p. 39-46.
- Xu, Y., Bosisio, R.G., Bonincontro, A., Pedone, F., Mariutti, G.F. (1993). On the measurement of microwave permittivity of biological samples using needle-type coaxial probes. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 42 (4): 822-827.

Sottoprogetto 15: Radioattività ambientale.

Afferiscono al sottoprogetto le ricerche relative alle caratteristiche delle sorgenti radioattive e al trasferimento attraverso l'ambiente della radioattività alla popolazione e al destino dei radionuclidi nei diversi compartimenti del corpo umano. Ciò comporta, tra l'altro, la messa a

punto o la progettazione di tecniche di misura e l'elaborazione di modelli di calcolo adeguati. Obiettivo finale del sottoprogetto è quello di valutare l'esposizione della popolazione o di gruppi di essa alle radiazioni ionizzanti, al fine di valutare il rischio associato e proporre metodologie di prevenzione.

Nel 1993, il Rapporto del comitato scientifico delle Nazioni Unite sugli effetti delle radiazioni atomiche (UNSCEAR), pubblicato ogni 4 anni per fare il punto delle conoscenze a livello internazionale sulle sorgenti e gli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla base di un'analisi critica di tutte le pubblicazioni mondiali, ha confermato la rilevanza del radon « indoors » quale principale sorgente di esposizione della popolazione mondiale. La linea di ricerca sulla radioattività naturale, condotta nell'ambito del sottoprogetto, ha affrontato problemi aperti su questo tema a livello internazionale o a livello nazionale.

Gli studi sulle grandezze e sui parametri fisici più rilevanti in relazione alla radioattività in ambienti chiusi, in condizioni reali, hanno messo in luce alcuni elementi di rilievo, anche ai fini della programmazione di idonee azioni di rimedio o di progetto. Fra questi: il ruolo della ventilazione naturale e la presenza di discendenti del toron in livelli notevolmente elevati. Il primo punto, di indubbia rilevanza anche per gli inquinanti chimici o biologici « indoors », conferma la necessità di affrontare, in modo unitario, come viene ormai suggerito da molti organismi internazionali, il problema della qualità dell'aria negli ambienti chiusi. Il secondo, che mette in crisi, se confermato, molte certezze a livello internazionale, richiede ulteriori studi e, soprattutto, la progettazione di tecniche di misura originali.

L'indagine nazionale sulla radioattività naturale « indoors », progettata e promossa dall'ISS in collaborazione con l'ENEA/DISP (oggi ANPA) e condotta in collaborazione con 17 regioni (le uniche che non hanno partecipato sono la Sicilia e la Calabria) e 2 province autonome, su un campione statistico di 5.000 abitazioni, è terminata nel corso del 1993. Sulla base dei valori medi nazionali di concentrazione di radon e di dose assorbita in aria e degli altri dati raccolti nel corso dell'indagine, nonché delle stime di rischio più accreditato a livello internazionale, si può ipotizzare che alla radioattività naturale nelle abitazioni sia associata nel nostro paese una probabilità annua di eventi sanitari gravi in eccesso dell'ordine di 1 caso su 10.000 persone. Dalla distribuzione della concentrazione si può inoltre dedurre che in circa l'1 per cento delle case italiane i livelli siano superiori a quelli raccomandati dalla Commissione della Comunità europea quale base per intraprendere azioni di rimedio.

L'impostazione delle linee di ricerca sulla radioattività artificiale tiene conto delle carenze che l'incidente di Chernobyl del 1986 ha messo in luce e delle richieste di approfondimento che ne conseguono. Accanto ai problemi organizzativi che episodi di contaminazione radioattiva così diffusa hanno posto, sono infatti emerse in quegli anni lacune di conoscenza in relazione al destino metabolico nel corpo umano di molti radionuclidi, anche al fine di un miglioramento dei modelli dosimetrici, ai livelli di radioattività sul territorio e in particolari matrici, nonché infine in campo strumentale. Sul territorio del nostro paese sono ancora presenti tracce di radioattività artificiale in

alcune matrici alimentari e quantità più elevate in particolari matrici ambientali. Ciò ha permesso di effettuare studi su alcuni particolari indicatori biologici, anche al fine di determinare i livelli di radioattività in determinate aree. Contemporaneamente, sono proseguiti gli studi sul latte materno raccolto da un campione numeroso di donne nei periodi successivi all'incidente di Chernobyl, puntando l'attenzione sul rapporto fra lo Sr-90 e il calcio totale, rapporto che viene normalmente utilizzato per meglio seguire il comportamento dello stronzio nei diversi comparti ambientali e umani. Ciò ha permesso di stimare, sia pure con notevole margine di errore, la contaminazione di Sr-90 che ha caratterizzato la dieta delle donne del campione, da confrontare con gli assai scarsi dati relativi alla contaminazione da stronzio della dieta in generale della popolazione italiana negli stessi anni.

Sulle ultime due linee di ricerca relative alla contaminazione radioattiva al suolo e al campionamento di particolato, entrambe da realizzare con mezzi aerei, non sono state superate le difficoltà esterne che ne hanno bloccato da tempo lo sviluppo. Non si è quindi potuto passare alla fase di realizzazione. Di contro, la necessità di dotare anche il nostro paese di sistemi idonei per prospezioni aeree rimane più che mai aperta, sia in relazione ad eventi accidentali o bellici di tipo nucleare (caduta di satelliti, « fallout » da esplosioni o incidenti ad impianti), sia per affrontare emergenze di tipo chimico quali quelle verificatesi anche recentemente.

Pubblicazioni:

- Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Piermattei, S., Risica, S., Tommasino, L., Torri, G. (1993). Valutazione dell'esposizione della popolazione italiana alla radioattività naturale indoors. In: *Atti del convegno nazionale « Aria 92: la qualità dell'aria negli ambienti interni »*. Pisa, 28-29 ottobre 1992. A cura di A. Mori. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 369-376.
- Bohicchio, F., Mac Laughlin, J.P., Martignoni, K., Padovani, R., Piermattei, S. (1993). Risk assessment for radon. Report from the case study working group « Radon ». In: *Workshop « Methods of risk assessment for the indoor environment »*. Kloster Banz, Germany, October 15-17, 1991. B. Seibert (Ed.). Berlin, Institute for Water, Soil and Air Hygiene Federal Health Office. p. 119-130.
- Bohicchio, F., Piermattei, S., Risica, S. (1993). The Italian national survey on radon indoors run by several different regional laboratories: sampling strategy, realization and follow-up. In: *Proceedings of the Second workshop on radon monitoring in radioprotection, environmental and/or earth science. Trieste, 25 November - 6 December, 1991*. G. Furlan, L. Tommasino (Eds). Singapore, World Scientific. p. 55-67.
- Campos Venuti, G. (1993). *Evoluzione delle direttive comunitarie in materia di radioprotezione*. In: *Atti del XXVII Congresso nazionale AIRP*. Università di Ferrara, Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni. Ferrara, 16-18 settembre 1991. Roma, AIRP. Vol. 1, p. 45-53.
- Campos Venuti, G. (1993). Present and future radioprotection recommendations within the European Community with special regard to radon. In: *Proceedings of the Second workshop on radon monitoring in radioprotection, environmental and/or earth sciences. Trieste, 25 November-6 December, 1991*. G. Furlan, L. Tommasino (Eds). Singapore, World Scientific. p. 24-33.

- Campos Venuti, G. (1993). Radon indoors: obiettivo 2000? In: *Atti del convegno nazionale «Aria 92: La qualità dell'aria negli ambienti interni»*, Pisa, 28-29 ottobre 1992. A cura di A. Mari. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 346-356.
- Risica, S., Grisanti, G., Tancredi, F. (1993). A research on Sr-90 contamination in human milk. In: *Atti dell'8. Convegno nazionale sulla attività di ricerca nei settori della radiochimica e della chimica nucleare, delle radiazioni e dei radioelementi*. Torino, 16-19 giugno 1992. Torino, Copigraf. p. 135-136.

Progetto speciale: Struttura della materia.

Il progetto speciale «Struttura della materia» riunisce varie attività di ricerca di base su sistemi fisici o biologici che sono sorte e sviluppate in Istituto nel corso degli anni e che sono state approvate dai Comitati scientifici dell'Istituto ai quali esse sono state proposte, in quanto funzionali ai compiti di ricerca, controllo e consulenza che l'Istituto svolge.

La linea di ricerca di fisica dei sistemi complessi concerne attività nel campo delle reti neurali e della dinamica di macromolecole. Si è sviluppato un algoritmo in grado di configurare una rete ottimale dal punto di vista della trasmissione dell'informazione in modo da pervenire a modelli che elaborino gli stimoli sensoriali per ricavare la maggior quantità possibile di informazione sull'ambiente circostante. È continuata l'attività di ricerca di caratterizzazione di modelli di reti che possano essere riprodotti su hardware dedicato, così come quella connessa allo sviluppo di nuovi algoritmi per la classificazione di eventi e il loro riconoscimento in base a tecniche usate nella teoria dell'apprendimento. Si sono sviluppati modelli per lo studio delle modalità di trasporto di energia lungo strutture cristalline e lungo catene molecolari ad elevata interazione intramolecolare come presentano le macromolecole di interesse biologico.

La linea di ricerca di struttura e conformazione di biomolecole ha continuato lo studio delle relazioni esistenti tra le modificazioni strutturali indotte su DNA da agenti chimici e fisici e le variazioni di conformazione ad esse associate. È stata completata la caratterizzazione chimico-fisica e la determinazione dei principali parametri termodinamici associati all'introduzione di un singolo danno, indotto da radiazione ultravioletta, in oligonucleotidi sintetici di sequenza e lunghezza nota.

Nell'ambito della linea di ricerca sui controlli elettronici per comunicazioni su fibra ottica è continuato il programma per la progettazione e realizzazione di sistemi di controllo per la nuova macchina acceleratrice in costruzione presso i Laboratori nazionali di Frascati e, in particolare, si sono fatti test di funzionamento della scheda di interfaccia tra un «crate» VME e una fibra ottica per trasferimento veloce di dati su lunghe distanze.

Le linee di ricerca sulla teoria microscopica della struttura nucleare e dell'interazione elettrone-nucleo, sulle analisi delle proprietà nucleari della materia con sonde ad interazione elettromagnetica e sullo studio delle interazioni e' ad alta energia hanno proseguito gli

studi intrapresi nell'ambito di collaborazioni internazionali di durata pluriennale su aspetti teorici e sperimentali delle proprietà nucleari e subnucleari della materia.

Pubblicazioni:

- Audit, G., Benhar, O., Bertin, P.Y., Berthot, J., Breton, V., Chanfray, G., Duval, M.A., Fleck, S., Fournier, G., Frascaria, R., Grossiord, J.Y., Guichard, A., Kopeliovich, B.Z., Kunne, R.A., Laget, J.M., Liuti, S., Malek, F., Mariott, C., Mathiot, J.F., Mendez-Galain, R., Merabet, H., Meziani, Z., Morlet, M., Mougey, J., Nikolaev, N.N., Pire, B., Potokar, M., Saghai, B., Van de Wiele, J., Zakharov, B.G. (1993). Photo and electro production of strangeness and charm in hadronic matter. In: *The Elfe project: an electron laboratory for Europe. Conference proceedings*. Mainz, Germany, 7-9 October 1992. J. Arvieux, E. De Sanctis (Eds). Bologna, Editrice Compositori. Vol. 44, p. 273-329.
- Babusci, D., Bianco, S., Casaccia, R., Daniello, L., Fabbri, F.L., Giardoni, M., Lindozzi, M., Passamonti, L., Russo, V., Sarwar, S., Votano, L., Zallo, A., Casano, L.E., Capogni, M., D'Angelo, A., Moricciani, D., Ghio, F., Girolami, B., Hertzog, D., Hughes, S., Reimer, P., Taylor, R. (1993). Lead/scintillating fiber electromagnetic calorimeters with $4.8\%/VE[\text{GeV}]$ energy resolution in the 20-80 MeV range. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 332: 444-458.
- Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1993). Nuclear effects in semiexclusive reactions. In: *Proceedings of the International workshop « Flavour and spin in hadronic and electromagnetic interactions*. Torino, 21-23 September 1993. F. Balestra, R. Bertini, R. Garfagnini (Eds). Bologna, Editrice Compositori. Vol. 39, p. 201-217.
- Benhar, O., Pandharipande, V.R. (1993). Scattering of GeV electrons by light nuclei. *Phys. Rev. C*, 47: 2218-2227.
- Benhar, O., Pandharipande, V.R., Pieper, S.C. (1993). Electron scattering studies of correlations in nuclei. *Rev. Mod. Phys.*, 65: 817-828.
- Bing, O., Boudard, A., Ducret, J.E., Lakehal-Ayat, L., Le Goff, J.M., Liuti, S., Marchand, C., Morgenstern, J., Terrien, Y., Zghiche, A. (1993). Deep inelastic inclusive and semi-exclusive experiments at x1. In: *The Elfe project: an electron laboratory for Europe. Conference proceedings*. Mainz, Germany, 7-9 October 1992. J. Arvieux, E. De Sanctis (Eds). Bologna, Editrice Compositori. Vol. 44, p. 475-486.
- Bollanti, S., Di Lazzaro, P., Flora, F., Giordano, G., Letardi, T., Portaccio, M., Schina, G., Zheng, C.E., Palladino, L., Reale, A., Taglieri, G., Batani, D., Belli, M., Scafati, A. (1993). High brightness excimer laser source applied in soft x-ray generation. In: *Proceedings of the 9. International symposium on gas flow and chemical lasers*. Crete (Greece), 21-25 September 1992. Washington, The International Society for Optical Engineering. (SPIE, 1810). p. 654-657.
- Bonincontro, A., Matzeu, M., Mazzei, F., Minoprio, A., Pedone, F. (1993). Influence of defects on the electrophoretic, thermodynamic and dielectric properties of a 21 base pair DNA in solution. *Biochim. Biophys. Acta*, 1171: 288-294.
- Campa, A., Giansanti, A., Tenenbaum, A., Levi, D., Ragnisco, O. (1993). Quasi-solitons on a diatomic chain at room temperature. *Phys. Rev. B*, 48 (14): 10168-10182.
- Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1993). Quasi-exclusive deep inelastic lepton scattering off nuclei. In: *The Elfe project: an electron laboratory for Eu-*

- rope. Conference proceedings. Mainz, Germany, 7-9 October 1992. J. Arvicux, E. De Sanctis (Eds). Bologna, Editrice Compositori. Vol. 44, p. 423-436.*
- Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1993). Slow proton production in semi-inclusive deep inelastic lepton scattering off nuclei. *Phys. Lett. B*, 319: 23-28.
- Ciofi degli Atti, C., Scopetta, S., Pace, E., Salmè, G. (1993). Nuclear effects in deep inelastic scattering of polarized electron off polarized ^3He and the neutron spin structure. *Phys. Rev. C*, 48: R968-R972.
- De Angelis, A., Ciuchini, M., Del Giudice, P. (1993). Neural networks for physics analysis in DELPHI. In: *Proceedings of the Second workshop on neural networks: from biology to high energy physics*. Isola d'Elba, June 18-26, 1992. O. Benhar, C. Bosio, P. Del Giudice, M. Grandolfo (Eds). *Int. J. Neural Syst.*, 3 (Suppl. 1992): 255-265.
- DELPHY Collaboration. (1993). A measurement of B meson production and lifetime using Dl -events in Z^0 decays. *Z. Phys. C*, 57: 181-195.
- DELPHY Collaboration. (1993). A measurement of D meson production in Z^0 hadronic decays. *Z. Phys. C*, 59: 533-545.
- DELPHY Collaboration. (1993). A measurement of the mean lifetimes of charged and neutral B-hadrons. *Phys. Lett. B*, 312: 253-266.
- DELPHY Collaboration. (1993). A measurement of the tau lifetime. *Phys. Lett. B*, 302: 356-368.
- DELPHY Collaboration. (1993). A search for lepton flavour violation in Z^0 decays. *Phys. Lett. B*, 298: 247-256.
- DELPHY Collaboration. (1993). A study of B^0 - B^0 mixing using semileptonic decays of B hadrons produced from Z^0 . *Phys. Lett. B*, 301: 145-154.
- DELPHY Collaboration. (1993). Determination of α_s from the scaling violation in the fragmentation functions in e^+e^- annihilation. *Phys. Lett. B*, 311: 408-424.
- DELPHY Collaboration. (1993). Determination of α_s using the next-to-leading-log approximation of QCD. *Z. Phys. C*, 59: 21-33.
- DELPHY Collaboration. (1993). Determination of α_s for b quarks at the Z^0 resonance. *Phys. Lett. B*, 307: 221-236.
- DELPHY Collaboration. (1993). Limits on the production of scalar leptoquarks from Z^0 decays at LEP. *Phys. Lett. B*, 316: 620-630.
- DELPHY Collaboration. (1993). Measurement of Λ_b production and lifetime in Z^0 hadronic decays. *Phys. Lett. B*, 311: 379-390.
- DELPHY Collaboration. (1993). Measurement of inclusive production of light meson resonances in hadronic decays of the Z^0 . *Phys. Lett. B*, 298: 236-246.
- DELPHY Collaboration. (1993). Measurement of the triple-gluon vertex from 4-jet events at LEP. *Z. Phys. C*, 59: 357-368.
- DELPHY Collaboration. (1993). Production of Λ and $\Lambda\Lambda$ correlations in the hadronic decays of the Z^0 . *Phys. Lett. B*, 318: 249-262.
- DELPHY Collaboration. (1993). Search for Z^0 decays to two leptons and a charged particle-antiparticle pair. *Nucl. Phys. B*, 403: 3-24.
- Ducret, J.E., Bernheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., Danel, J.F., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jackson, H.E., Jodice, M., Lakehal-Ayat, L., Le Goff, J.M., Magnon, A., Marchand, C., Meziani, Z.E., Morgenstern, J., Vernin, P., Zghiche, A. (1993). The longitudinal and transverse structure functions of the $^3\text{He}(e,e'p)^3\text{H}$ reaction. *Nucl. Phys. A*, 556: 373-395.
- Lakehal-Ayat, L., Bernheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., Danel, J.F., De Sanctis, E., Ducret, J. E., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Le Goff, J.M., Magnon, A., Marchand, C., Morgenstern, J., Vernin, P. (1993). Proton momentum densities in ^3H and ^3He up to 250 MeV/c from the $(e,e'p)$ reaction with L/T/TL separation. *Nucl. Phys. A*, 553: 693C-696C.

- Liuti, S. (1993). Significance of inclusive electron-nucleus cross sections ratios in the multi-GeV region. *Phys. Rev. C*, 47 (5): R1854-R1858.
- Merlo Pich, E., Del Giudice, P. (1993). Can neural networks be used as models for neuropsychological disfunction? In: *Proceedings of the Second workshop on neural networks: from biology to high energy physics*. Isola d'Elba, June 18-26, 1992. O. Benhar, C. Bosio, P. Del Giudice, M. Grandolfo (Eds). *Int. J. Neural Syst.*, 3 (Suppl. 1992): 163-168.
- Palladino, L., Della Longa, S., Reale, A., Belli, M., Scafati, A., Onori, G., Santucci, A. (1993). X-ray absorption near edge structure (XANES) of Cu(II)-ATP and related compounds in solution: quantitative determination of the distortion of the Cu site. *J. Chem. Phys.*, 98 (4): 2720-2726.
- Palladino, L., Reale, A., Taglieri, G., Batani, D., Bollanti, S., Di Lazzaro, P., Flora, F., Letardi, T., Schina, G., Belli, M., Scafati, A. (1993). XUV generation from plasma produced by aXeCl excimer laser on a Cu target. *Nuovo Cimento*, 15 (8): 1133-1146.

PROGETTO FARMACI

Sottoprogetto 1: Studio dell'invecchiamento cerebrale e di modelli sperimentali delle demenze senili.

Nell'ambito delle ricerche sulle lesioni dei nuclei basali del telencefalo di ratto come modello di demenze è stata dimostrata in animali lesionati con acido ibotenico a livello del nucleo basale magnocellulare (NBM) una diminuzione significativa della densità dei siti recettoriali muscarinici M-2 (ma non degli M-1) 72 ore dopo la lesione. Tale diminuzione era ancora evidente dopo una settimana, e in maniera attenuata dopo 3 settimane. A 4 settimane la densità dei recettori era più elevata rispetto agli « sham ». I dati suggeriscono che queste variazioni corrispondono alla perdita, compensazione e iperregolarizzazione delle proiezioni colinergiche dall'NBM alla corteccia cerebrale.

Nell'ambito delle ricerche sui modelli di demenze sono stati studiati gli effetti di sostanze ad azione anticolinesterasica nel ratto in un test di orientamento spaziale (labirinto ad acqua di Morris). Di esse, la tacrina si è rivelata in grado di influenzare il comportamento dei ratti giovani. È stato inoltre osservato un rapido apprendimento di tutti i ratti giovani e di alcuni ratti anziani (18 mesi) e una correlazione tra l'apprendimento nel test di orientamento spaziale e le risposte neurofisiologiche nell'ippocampo e nel giro dentato dei ratti anziani.

Nell'ambito delle ricerche sulla neurotrasmissione colinergica nel corso dell'invecchiamento sono state studiate le interazioni tra l'accumulo di inositolfosfato stimolato da un agonista colinergico (carbacolo) e gli aminoacidi eccitatori nelle fettine di corteccia cerebrale di ratti giovani e vecchi trattati con diisopropilfluorofosfato (DFP). Gli effetti inibitori da parte del glutamato e dell'N-metil-aspartato risultano attenuati nei ratti trattati con DFP. I dati suggeriscono che i composti organofosforici, oltre all'aumento del neurotrasmettitore acetilcolina, agiscono anche sulle interazioni tra meccanismi post-recettoriali dei sistemi di neurotrasmissione colinergica e glutamatergica. Altri dati ottenuti su ratti ipotiroidici (da propilticuracile) giovani e vecchi indicano che alcune modificazioni della composizione lipidica dei sinapto-

somi cerebrali sono accompagnate dalle modificazioni dei sistemi colinergici, in particolare dall'aumento di acetilcolinesterasi (AChE) (nei giovani e nei vecchi) e della densità dei recettori M1 muscarinici (solo nei giovani).

Nell'ambito delle ricerche sulle forme molecolari dell'AChE sono stati studiati gli effetti inibitori *in vitro* di 7-metossitacrina (proposta per la terapia di demenze senili) sull'AChE cerebrale e le sue forme molecolari. È stata dimostrata una maggiore vulnerabilità delle forme G4 (globulari tetrameriche) rispetto alle forme G1 (globulari monomeriche). L'inibizione preferenziale delle forme G4, responsabili della neurotrasmissione, potrebbe causare un livello più elevato di acetilcolina nelle sinapsi colinergiche. In altri esperimenti sono stati studiati gli effetti del riattivatore delle AChE HI-6 1-(((4-(ammino-carbonil)-piridinio)metossi)metil-2-idrossimmino-metilpiridinio dicloridrato) sulle forme molecolari G4 e G1 di corteccia cerebrale di ratti intossicati da paraoxon. L'inibizione delle forme G4 da paraoxon era maggiore di quella delle forme G1. Il trattamento con HI-6 causava una netta riattivazione delle forme G4, ma non delle forme G1. I dati suggeriscono che la selettiva riattivazione delle forme G4 è importante nel recupero della neurotrasmissione sinaptica durante l'intossicazione da composti organofosforici.

Nell'ambito delle ricerche sulla neurotrasmissione GABAergica nel corso dell'invecchiamento, non è stato dimostrato nei ceppi di ratti WKY, SHR e BN uno sviluppo consistente di ipersensibilità all'effetto sedativo delle benzodiazepine in animali di età superiore a 12-14 mesi, rispetto a quelli più giovani (6-8 mesi). Inoltre, dopo trattamento ripetuto con alcuni agonisti del recettore delle benzodiazepine, le tre variabili studiate (invecchiamento, trattamento acuto e cronico con questi composti) non sembrano presentare sinergismo. Questo risultato negativo può essere spiegato sulla base di una variabilità individuale (di tipo farmacocinetico) che impedisce di raggiungere la significatività statistica per alcune differenze fra i parametri studiati a causa di elevati errori standard.

Pubblicazioni.

- Bisso, G.M., Meneguz, A., Volpe, M.T., Briancesco, R., Michalek, H. (1993). Metodologia per la valutazione quantitativa delle forme molecolari dell'acetilcolinesterasi cerebrale mediante ultracentrifugazione in gradiente di saccarosio. In: *Metodi di neurobiologia. Metodi per lo studio del metabolismo cerebrale*. L. Angelucci, G. Bernardi, E. Galbiati, V. Longo, G. Pepeu, G. Racagni (Eds). Roma, Il Pensiero Scientifico. Vol. 2, p. 25-29.
- Bronzetti, E., Caporali, M.G., Felici, L., Mglia, T., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1993). Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the rat frontoparietal cortex after ipsilateral lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Pharmacology*, 46 (6): 301-307.
- Michalek, H., Fortuna, S., Pintor, A. (1993). Age-related changes in muscarinic receptor and post-receptor mechanisms in brain and ileum strip of rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 53 (1): 93-101.
- Nalepa, I., Pintor, A., Chalecka-Franaszek, E., Fortuna, S., Michalek, H., Vetulani, J. (1993). Effects of excitatory amino acids on inositol phosphate ac-

- cumulation in slices of the cerebral cortex of young and aged rats. *Neurochem. Res.*, 18 (5): 585-589.
- Sansone, M., Castellano, C., Palazzesi, S., Battaglia, M., Ammassari-Teule, M. (1993). Effects of oxiracetam, physostigmine and their combination on active and passive avoidance learning in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 44 (4): 451-455.

Sottoprogetto 2: Farmacologia previsionale.

Gli studi che afferiscono a questa linea di ricerca sono volti ad approfondire le conoscenze sul meccanismo d'azione dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, sull'apparato cardiovascolare e su quello digerente. In particolare, attraverso una analisi delle interazioni farmacologiche e della valutazione di determinati parametri biochimici sono state valutate le possibili variazioni dell'attività di determinati recettori e dei loro meccanismi di trasduzione in funzione dell'espressione dell'attività farmacologica di determinati composti.

I risultati degli studi eseguiti nelle varie linee di ricerca hanno dimostrato: la possibile rilevanza dei recettori mitocondriali delle benzodiazepine nella comparsa della tolleranza al loro effetto sedativo; il coinvolgimento del recettore NMDA nell'azione anticonvulsante della difenilidantoina e dei flussi transmembratici di calcio negli effetti comportamentali di alcuni antitussivi non oppioidi e della fenciclidina; l'effetto inibitorio dell'ipossia sull'inibizione sinaptica ricorrente ippocampale e dei chelanti intracellulari del calcio sulla neurotrasmissione glutammatergica; l'inibizione della cicloesimide sull'antagonismo da parte del desametasone sugli effetti epilettiformi e analgesici degli oppioidi, che tra l'altro sembrano anche influenzare alcune funzioni metaboliche; che il neuropeptide Y potenzia l'attività della noradrenalina e che l'effetto broncospastico e vasocostrittore polmonare del fattore attivante piastrinico non è referibile alla liberazione dei leucotrieni a livello polmonare; il controllo del sistema simpatico sulla pressione sistemica; l'interazione del « thyrotropin-releasing factor » e delle xantine sulla trasmissione dopaminergica; e la ridotta capacità predittiva dei modelli animali utilizzati nella selezione dei farmaci per il trattamento delle malattie croniche intestinali.

Infine, in una serie di studi mediante l'utilizzo di tecniche di biologia molecolare, è stato osservato che, sostituendo la porzione C-terminale della terza ansa intracellulare del recettore β_2 -adrenergico (residui 266-272) con la sequenza analoga del recettore α_{1B} -adrenergico, si provoca un'attivazione spontanea del recettore β_2 -adrenergico; tale effetto sembra essere dovuto all'alterazione della molecola recettoriale che interessa tutti i suoi domini.

Pubblicazioni.

- Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Cutrufo, C., Palazzesi, S., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1993). Opioids and corticosteroids involvement in the regulation of the neocortical spindling episodes in DBA/2J mice. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (3): 395-400.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

- Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1993). Differential sensitivity to dexamethasone influence on morphine antinociception in two different strains of mice: DBA/2J and C57BL/6. *Life Sci.*, 52 (6): 835-844.
- D'Amore, A., Marano, G., Loizzo, A. (1993). Reduced antinociceptive response to beta-endorphin in adult mice after chronic neonatal handling. *Physiol. Behav.*, 53 (6): 1025-1027.
- Diana, G., Scotti De Carolis, A., Popoli, P., Pezzola, A., Sagratella, S. (1993). Non opioid antitussives potentiate some behavioural and EEG effects of N-methyl-D-aspartate channel blockers. *Life Sci.*, 52 (19): 1547-1557.
- Domenici, M.R., Longo, R., Frank, C., Scotti De Carolis, A., Sagratella, S. (1993). Protective actions of 21-aminosteroids and MK 801 on hypoxia-induced electrophysiological changes in rat hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 223 (2/3): 291-293.
- Domenici, M.R., Sagratella, S., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1993). Effects of non opioid antitussives on hypoxia-induced electrical changes in rat hippocampal slices: a comparative study with anticonvulsant drug. *Gen. Pharmacol.*, 24 (4): 991-998.
- Fabi, F., Chiavarelli, M., Argiolas, L., Chiavarelli, R., Del Basso, P. (1993). Evidence for sympathetic neurotransmission through presynaptic N-type calcium channels in human saphenous vein. *Br. J. Pharmacol.*, 110 (1): 338-342.
- Lefkowitz, R.J., Cotecchia, S., Samana, P., Costa, T. (1993). Constitutive activity of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *TIPS*, 14 (8): 303-307.
- Loizzo, A., Tebano, M.T. (1993). Malattie orfane. *Recenti Progressi in Medicina*, 84 (11): 786-793.
- Massotti, M., D'Ambrosio, C., De Luca, C., Reggio, R. (1993). Mechanisms involved in the development of rapid tolerance to and dependence on benzodiazepines. In: *Imidazopyridine in anxiety disorders: a novel experimental and therapeutic approach*. G. Bartholini, M. Garreau, P.L. Morselli, B. Zivkovic (Eds). New York, Raven Press. p. 97-106.
- Massotti, M., D'Amore, A., Lorenzini, P., Brusa, L. (1993). Area tempestas modulates the behavioural responses to nociceptive stimuli in rats. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (3): 401-407.
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Loizzo, A. (1993). Des-tyrosine- γ -endorphin effects on morphine analgesia in mice. *Gen. Pharmacol.*, 24 (1): 83-88.
- Popoli, P., Caporali, M.G. (1993). Adenosine receptor agonists inhibit TRH-induced behaviour in rabbits: evidence for a main role of striatal A₂ receptors. *Behav. Brain Res.*, 57 (1): 105-109.
- Popoli, P., Pezzola, A., Scotti De Carolis, A. (1993). Influence of non L-type calcium channel antagonists on phencyclidine-induced effects in rats. *Life Sci.*, 52 (25): 2055-2061.
- Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1993). In vivo and in vitro epileptogenic effects of the enkephalinergic system. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (3): 419-430.
- Sagratella, S., Zeng, Y.C., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1993). Effects of calcium and paired pulse stimulation on hypoxia-induced hippocampal electrical changes. *Brain Res. Bull.*, 31 (3/4): 375-379.
- Samana, P., Cotecchia, S., Costa, T., Lefkowitz, R.J. (1993). A mutation-induced activated state of the, β_2 -adrenergic receptor. Extending the ternary complex model. *J. Biol. Chem.*, 268 (7): 4625-4636.
- Scotti, A., Frank, C., Sagratella, S., Nitsch, C., Scotti De Carolis, A. (1993). Absence of calcium induced LTP-like response in the dentate area of seizure-prone gerbils and its relation to parvalbumin in the entorhinal perforant path synapse of this species. *Brain Res. Bull.*, 31 (5): 501-507.

Sottoprogetto 3: Struttura, attività dei farmaci.

Nel proseguire gli studi idonei a simulare le interazioni farmaco-recettore, è stata rivolta l'attenzione a modelli di recettori come le ciclodestrine. Queste sono oligosaccaridi ciclici costituiti da unità D(+)-glucopiranosidiche legate da legami α -(1,4); la presenza di una cavità centrale avente proprietà idrofobiche rende tali molecole buoni modelli di siti attivi recettoriali. Il loro carattere chirale è anche utile per simulare interazioni intermolecolari stereoselettive. Alcune ciclodestrine sono state utilizzate per lo studio del processo di inclusione di derivati della piridina in grado di esistere, in soluzione, in equilibrio tra due forme tautomeriche (cheto-enolo); i risultati ottenuti hanno evidenziato che nel processo di interazione la molecola interagente con il modello recettoriale si stabilizza in una forma tautomerica preferenziale.

La continuazione del lavoro di sintesi di composti ad attività psicotropa ha portato alla preparazione di una nuova molecola, la 5-ammino-8-(4-fluorobenzil)-2-furil-pirazolo[4,3-*e*]1, 2, 4-triazolo[1,5-*c*]pirimidina che ha mostrato di possedere attività A_2 antagoniste sui recettori adenosinici nettamente superiore a quella degli altri composti descritti in letteratura e aventi lo stesso profilo farmacologico.

Per quanto riguarda i composti ad attività ansiolitica o antidepressiva è terminato lo studio di sei analoghi 6-fluorurati della 3-metossicarbonil- β -carbolina e della 3-etossicarbonil- β -carbolina, i quali hanno tutti mostrato, *in vitro*, un'affinità IC_{50} per i recettori cerebrali benzodiazepinici dell'ordine $10E-9$ e $10E-12M$. Di questi, solo gli esteri metilico, etilico, n-propilico ed n-butilico hanno superato *in vivo* la barriera ematoencefalica e sono stati trovati presenti sia nel plasma che nell'omogenato cerebrale.

Per quanto riguarda l'isolamento e la caratterizzazione di sostanze da piante della medicina tradizionale, sono stati ottenuti i seguenti risultati: da due piante usate in Madagascar per la cura della malaria, sono stati isolati rispettivamente due nuovi monoterpeni e due alcaloidi indolici; questi ultimi sono privi di intrinseca attività antimalarica ma aumentano notevolmente l'attività della cloroquina contro ceppi clorochino-resistenti di *Plasmodium yoelii in vivo* e *P. falciparum in vitro*.

Da rizomi di *Curculigo recurvata* dello Zaire sono infine state isolate varie sostanze che promuovono la muta di insetti e crostacei. Inoltre, dalla *Alchornea* sp dello Zaire e dall'*Enterospermum pruinosum* del Madagascar sono stati isolati, rispettivamente, alcune leucoantocianidine e iridoidi attualmente in studio.

Pubblicazioni.

Cotta Rarnusino, M., Rufini, L., Mustazza, C. (1993). UV spectroscopic study of the interaction between α -, β - and γ -ciclodextrins and pyridine derivatives. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 15: 359-368.

Chifundera, K., Federici, E., De Vicente, Y., Galeffi, C. (1993). The anthraquinones of *Pentas zanzibarica*. *Fitoterapia*, 64 (1): 18-22.

- Galeffi, C. (1993). The contribution of American plants to pharmaceutical sciences. *Farmaco*, 48 (9): 1175-1195.
- Galeffi, C. (1993). Identification and assay of the constituents of vegetable drugs. In: *3rd International conference on pharmacopoeias and quality control of drugs*. Roma, 4-6 novembre 1992. Istituto Superiore di Sanità; Ministero della Sanità; Fondazione Rhône Poulenc Rorer per le Scienze Mediche. p. 251-256.
- Gatta, F., Del Giudice, M.R., Borioni, A. (1993). Synthesis of [1,2,4] triazoloquinazoline and [1,2,4] triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 30: 11-16.
- Gatta, F., Del Giudice, M.R., Borioni, A., Borea, P.A., Dionisotti, S., Ongini, E. (1993). Synthesis of imidazo [1,2-c] pyrazolo [4,3-e] pylirnidines, pyrazolo [4,3-e] 1,2,4-triazolo [1,5-c] pyrimidines and 1,2,4-triazolo [5,1-i] purines: new potent adenosine A₂ receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 569-576.
- Nyandat, E., Rwekika, E., Galeffi, C., Palazzino, G., Nicoletti, M. (1993). Olinoside, 5-(4'-O-β-D-glucopyranosyl)-caffeyloxy-5,6-dihydro-4-methyl-(2H)-pyran-2-one from *Olinia usambarensis*. *Phytochemistry*, 33 (6): 1493-1496.
- Rasoanaivo, P., Galeffi, C., Multari, G., Nicoletti, M., Capolongo, L. (1993). Kalanchoside, a cytotoxic bufadienolidic glycoside from *Kalanchoe tomentosa* Baker. *Gazz. Chim. Ital.*, 123: 539-541.
- Sibanda, S., Nyanyira, C., Nicoletti, M., Galeffi, C. (1993). Vismiones L and M from *Ochna pulchra*. *Phytochemistry*, 34 (6): 1650-1652.

Sottoprogetto 4: Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci.

Gli studi sulla qualità dei medicinali hanno consentito la definizione di metodiche per il loro dosaggio, nonché per la separazione, individuazione e determinazione di impurezze di sintesi e/o di degradazione.

Procedimenti cromatografici ad alta risoluzione e l'elettroforesi capillare zonale, in combinazione con sistemi di rivelazione specifici, sono stati applicati a tal fine a farmaci diversi quali antitumorali, antitrombotici e disinfettanti.

La messa a punto di metodiche cromatografiche (HPLC), basate sull'impiego di colonne a base di derivati della cellulosa o a base silicea con selettori chirali legati covalentemente, ha permesso, inoltre, la separazione e la determinazione di enantiomeri. In particolare, tale studio è stato applicato alla definizione della purezza enantiomerica dell'acido tiaprofenico, antinfiammatorio non steroideo.

Nell'ambito delle ricerche inerenti la sicurezza d'uso dei farmaci, sono proseguiti gli studi sulle soluzioni iniettabili di piccolo volume, relativi alla valutazione dell'influenza del tipo di fiala sulla contaminazione secondaria del prodotto, a seguito dell'apertura della fiala stessa. A tale riguardo, è stata effettuata un'indagine a livello nazionale su fiale del tipo « one point cut (OPC) ». È risultato che alcune caratteristiche della fiala, nonché le modalità utilizzate per la sua apertura, influiscono in modo significativo sulla contaminazione suddetta.

Lo studio sugli effetti dei processi di sterilizzazione mediante irraggiamento gamma o elettronico sulle strutture di farmaci è stato applicato ad alcuni antibiotici del tipo delle cefalosporine. La cefradina è

risultata non idonea a subire tale processo di irraggiamento, a causa della sua degradazione a seguito di tale trattamento. In particolare, sono stati evidenziati e quantificati prodotti di degradazione ed è stata rilevata la presenza di specie radicaliche a lunga vita. Infine è stata valutata l'influenza di alcuni parametri relativi sia al processo di irraggiamento che alle caratteristiche fisiche del prodotto.

Pubblicazioni.

- Ciranni Signoretti, E., Neri, G., De Sena, C., Alimonti, S. (1993). Particulate matter in small volume parenterals: a study on OPC ampoules. *Pharm. Technol. Int.*, 5 (6): 28-34.
- Ciranni Signoretti, E., Onori, S., Valvo, L., Fattibene, P., Savella, A.L., De Sena, C., Alimonti, S. (1993). Ionizing radiation induced effects on cephradine. Influence of sample moisture content, irradiation dose and storage conditions. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 19 (14): 1693-1708.
- Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Savella, A.L., Cavina, G. (1993). Purity evaluation of 6 α -methylprednisolone acetate by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 11 (7): 587-593.
- Farina, A., Quaglia, M.G., Doldo, A., Calandra, S., Gallo, F.R. (1993). Analysis of FCE23762 (methoxymorpholinodoxorubicin hydrochloride), a new anti-tumour agent, by HPTLC and scanning densitometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 11 (11/12): 1215-1218.
- Gallinella, B., LaTorre, F., Cirilli, R., Villani, C. (1993). Enantiomeric separation of amino alcohols on dinitrobenzoyl-diaminocyclohexane chiral stationary phases. *J. Chromatogr.*, 693: 193-196.
- Gasparrini, F., Misiti, D., Villani, C., Pierini, N., La Torre, F. (1993). Direct high-performance liquid chromatographic resolution of 2-aryl and 2-heteroarylpropionic acids on a chiral stationary phase containing the N, N'-dinitrobenzoyl derivative of (1R, 2R)-diamino-cyclohexane. *J. Chromatogr.*, 633: 81-87.
- Olori, L., Pierini, N., Cannavale, V., Cucuzza, E., Servili, G., Nigretti, M.G. (1993). Applicazione della tecnica NIR (riflettanza nel vicino infrarosso) a miscele multivariate. *G. Med. Mil.*, 1: 194-201.
- Quaglia, M.G., Farina, A., Bossù, E., Romolo, F. (1993). Analysis of ticlopidine and related impurities by capillary electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 11 (11/12): 1157-1160.

Sottoprogetto 5: Abuso di droga e tossicodipendenze.

Le ricerche afferenti al sottoprogetto hanno sviluppato ulteriormente gli indirizzi già avviati.

Approfondendo gli studi sull'uso del Naltrexone (N-one), è risultato che la sua efficacia dipende dalle concentrazioni del farmaco somministrato e del metabolita attivo, 6- β -Naltrexolo (6- β -N.olo).

In particolare, gli ex-tossicodipendenti da eroina presentano una variabilità individuale assai più marcata dei controlli nella comparsa e nella permanenza del picco serico del farmaco e soprattutto del metabolita, la cui formazione risulta ritardata nei tossicodipendenti con alterazioni della funzionalità epatica.

Nonostante la differente biodisponibilità del farmaco e del suo metabolita, il N.one può essere utilizzato secondo i dosaggi e gli

schemi normali, anche nel trattamento dei tossicodipendenti con alterazioni della funzionalità epatica, come i casi di cirrosi, giacché la ritardata formazione del metabolita 6- β -N.olo non riduce la copertura complessiva dei recettori, assicurata prima dal farmaco e, nelle ore successive, dal metabolita attivo.

Oltre alla valutazione dell'ideoneità di possibili scelte strumentali e metodologiche per il dosaggio dell'etanolo nell'espriato e in altri fluidi biologici, è stato affrontato lo studio e le prospettive diagnostiche di alcuni « markers » di recente introduzione per la diagnosi precoce di patologie alcool-correlate.

Il colesterolo di membrana (CHOm), determinato su un campione rappresentativo di pazienti che sicuramente abusavano di alcol, presenta prospettive favorevoli di utilizzo come « marker » nella diagnosi di abuso alcolico.

L'assunzione di droga ha prodotto sul sistema immunitario in modello murino risultati differenti in rapporto al tipo di psicodroga:

a) Confronti con morfina: 1) il trattamento con AZT non modifica il rapporto delle sottopopolazioni linfocitarie T4/T8, mentre tale rapporto è alterato dal trattamento con morfina con o senza AZT; 2) l'azione immunotossica dell'AZT è evidenziata anche dalla riduzione della risposta antigenica e mutagenica dei linfociti. Questa riduzione è simile a quella prodotta dalla morfina ma non dal metadone;

b) Confronti con cocaina: la risposta immunitaria risulta modulata sia in funzione della linea cellulare studiata sia in rapporto alla dose e durata del trattamento;

c) Confronti con farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (Carbamazepina, CBZ): l'effetto immunostimolante determinato dalla CBZ risulta correlato alla dose/effetto e all'effetto/giorni di somministrazione.

Le ricerche prevedono studi di immunofarmacocinetica per evidenziare i legami tra azione farmacologica, azione immunomodulante e proprietà farmacocinetiche delle sostanze.

Pubblicazioni.

Avico, U. (1993). La ricerca epidemiologica e le scelte di politica sanitaria. In: *Atti della 1ª Conferenza nazionale sulla droga*. Presidenza del Consiglio, Dipartimento per gli Affari Sociali. p. 425-437.

Pacifici, R., Di Carlo, S., Bacosi, A., Altieri, I., Pichini, S., Zuccaro, P. (1993). Modified procedure for labelling target cells in a europium release assay of natural killer cell activity. *J. Immunol. Methods*, 161: 135-137.

Pacifici, R., Di Carlo, S., Bacosi, A., Zuccaro, P. (1993). Macrophage functions in drugs of abuse-treated mice. *Int. J. Immunopharmacol.*, 15 (6): 711-716.

Sottoprogetto 6: Farmacocinetica.

È proseguita l'indagine sul destino metabolico della L-Dopa in relazione ai dati clinici in pazienti parkinsoniani sottoposti a terapia con preparati a base di L-Dopa.

Si è avviato lo sviluppo di protocolli analitico-biochimici atti allo studio del ruolo dei neuroni monoaminergici a livello periferico e l'eventuale relazione tra attività del sistema nervoso periferico e aspetti clinico-terapeutici del morbo di Parkinson. Le piastrine, a causa della loro origine embrionale, possono essere utilizzate come modello periferico di neuroni serotoninergici. Esse sono in grado di stoccare selettivamente i composti a struttura catecolica presenti nel plasma. È evidente la necessità di monitorare simultaneamente tanto la frazione piastrinica che quella plasmatica di uno stesso paziente.

Sono stati portati a termine gli esperimenti sui diversi effetti dell'armina, inibitore delle monoaminoossidasi (MAO), sulle concentrazioni plasmatiche di L-Dopa e sul metabolismo cerebrale della Dopamina (DA) in ratti e conigli. L'armina (5 mg/kg i.v.) influenzava le concentrazioni plasmatiche di L-Dopa (50 mg/kg) in conigli ma non in ratti. Nei conigli che ricevevano armina+L-Dopa era presente un incremento più marcato dei livelli di DA nello striato, rispetto al ratto. L'incremento dei livelli di DA in animali che ricevevano armina+L-Dopa in paragone a quelli che ricevevano solo L-Dopa può dipendere dall'effetto inibitorio sulle monoaminoossidasi tipico dell'armina. È anche possibile che l'armina abbia uno specifico effetto sulla DA cerebrale aumentandone la sintesi, come è stato dimostrato per l'armalina, un composto strutturalmente molto simile.

Sono continuati gli studi finalizzati all'ottimizzazione dei sistemi di rivelazione in nuovi metodi HPLC sviluppati per caratterizzare e determinare, in materiale biologico, farmaci, relativi metaboliti e sostanze endogene di particolare interesse in alcuni stati patologici.

Si è così messa a punto una procedura analitica HPLC molto sensibile per la determinazione dell'amfotericina B in alcuni tessuti di animali trattati ed è in fase di elaborazione la separazione, l'identificazione e la determinazione, mediante un'unica analisi, di adenosina con relativi metaboliti e di catecolamine nel cervello di ratto, impiegando una tecnica HPLC con due diversi rivelatori.

È proseguito lo studio della farmacocinetica della nicotina e dei suoi metaboliti in diversi liquidi biologici.

Sono stati identificati e determinati nel siero di fumatori, oltre la nicotina, la cotinina e la trans-3-idrossicotinina, la norcotinina e la cotinina N ossido.

Nel liquido seminale di fumatori è stato visto che le concentrazioni di cotinina e di trans-3-idrossicotinina, ma non quelle di nicotina, sono correlate a quelle nel siero ($r=0,97$; $p<0,005$).

La mobilità totale degli spermatozoi è significativamente e negativamente correlata ai livelli di cotinina e trans-3-idrossicotinina.

È stata inoltre valutata la forza della correlazione fra i livelli urinari di cotinina e il tempo di esposizione al fumo passivo ottenuto mediante questionario in 542 adolescenti non fumatori; 103 soggetti sono stati classificati come fumatori passivi (cotinina > 30 ng/ml).

La singola variabile che meglio si correla con i livelli di cotinina è il fumo materno. Correlazioni sono state trovate inoltre con le ore di esposizione e la cubatura degli ambienti.

Sono state inoltre approntate due monografie sul monitoraggio terapeutico dei farmaci e sui dosaggi ormonali.

Pubblicazioni.

- Baccini, C., Pacifici, R., Pichini, S., Zuccaro, P., Mazzotti, A., Pistocchi, E. (1993). Il monitoraggio terapeutico dei farmaci. In: *Trattato italiano di medicina di laboratorio*. A cura di A. Burlina. Padova, Piccin. (Biochimica Clinica Speciale, 2). Cap. 20, p. 1-77.
- Baccini, C., Zuccaro, P., Mazzotti, A., Benini, A.M., Pacifici, R. (1993). Dosaggi ormonali. In: *Trattato italiano di medicina di laboratorio*. A cura di A. Burlina. Padova, Piccin. (Biochimica Clinica Speciale, 2). Cap. 16, p. 1-119.
- Blandini, F., Melzi D'Eril, G.V., Sances, G., Lucarelli, C., Herborg, C., Martignoni, E. (1993). Simultaneous assay of platelet and plasma catecholamines by HPLC with coulometric detection. *Chromatographia*, 36: 164-166.
- Forastiere, F., Agabiti, N., Dell'Orco, V., Pistelli, R., Corbo, G.M., Brancato, G., Pacifici, R., Zuccaro, P., Perucci, C.A. (1993). Questionnaire data as predictors of urinary cotinine levels among non smoking adolescents. *Arch. Environ. Health*, 48 (4): 230-234.
- Pacifici, R., Altieri, I., Gandini, L., Lenzi, A., Pichini, S., Rosa, M., Zuccaro, P., Dondero, F. (1993). Nicotine, cotinine and *trans*-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther. Drug Monit.*, 15 (5): 358-363.
- Pacifici, R., Pichini, S., Altieri, I., Rosa, M., Bacosi, A., Caronna, A., Zuccaro, P. (1993). Determination of nicotine and two major metabolites in serum by solid phase extraction and high performance liquid chromatography, and high performance liquid chromatography-particle beam mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, 612: 209-213.
- Zuccaro, P., Altieri, I., Rosa, M., Passa, A.R., Pichini, S., Ricciarello, G., Pacifici, R. (1993). Determination of nicotine and four metabolites in the serum of smokers by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr.*, 621: 257-261.

PROGETTO PATOLOGIA INFETTIVA

Sottoprogetto 1: Biologia e genetica molecolare.

È proseguita l'analisi delle regioni subtelomeriche di *Plasmodium falciparum*, particolarmente soggette a riarrangiamenti e delezioni risultanti in polimorfismi cromosomici. Inoltre, lo studio del differenziamento sessuale, sia in modelli sperimentali (*Plasmodium berghei*) che nella malaria umana (*P. falciparum*), è stato portato avanti a diversi livelli. Tramite la costruzione di una genoteca di sottrazione, si è ottenuta l'identificazione di geni espressi in linee di *P. berghei* con elevata produzione di gametociti e non, espressi in linee incapaci di produrre gametociti. Geni specificamente espressi in *P. berghei* nelle forme sessuate sono stati individuati e clonati con vari metodi. Particolarmente interessante appare il caso di un gene il cui trascritto varia notevolmente di dimensioni tra forme sessuate e asessuate, suggerendo differenze nel processo di maturazione del messaggero. Geni specifici per le forme sessuali di *P. falciparum* erano stati caratterizzati in precedenza, anche per quanto riguarda l'ordine temporale di espressione. Sono stati, inoltre, approfonditi gli studi sulla regolazione di un gene, il Pfg27, ad espressione precoce.

È proseguita l'attività nei settori di interesse applicativo della linea di ricerca nella diagnosi e profilassi della rabbia, coordinando i programmi di controllo ed eradicazione della rabbia silvestre.

In merito alle ricerche sui poliovirus, lo studio di ceppi retromutanti di poliovirus tipo 2 vaccino correlati ha portato all'identificazione di un quadro costante di mutazioni caratteristico della reverzione alla neurovirulenza. Per determinare se il « loop » DE della proteina capsidica VP1 ha un'influenza rilevante sul fenotipo attenuato, si è proceduto alla sostituzione del « loop » DE del poliovirus di tipo 1 selvaggio Mahoney (neurovirulento) con il corrispettivo « loop » DE del ceppo attenuato di tipo 2 Sabin. Il virus ricombinante mostra una ridotta neurovirulenza rispetto al ceppo parentale Mahoney, come risulta dal test di neurovirulenza effettuato su topi transgenici che esprimono il recettore per il poliovirus.

Riguardo ai rotavirus, l'espressione dei due sottoframmenti della proteina VP4 (VP5 e VP8) in un sistema baculovirus ricombinante ha permesso di dimostrare che la proteina VP8 rappresenta l'emoagglutinina virale. Per identificare il peptide minimo all'interno della VP8 capace di emoagglutinare, sono stati espressi nel vettore pGEX 3 sottoframmenti di essa.

Sono proseguiti gli studi volti a dimostrare un ruolo di particelle difettive interferenti (DI) nel mantenimento di infezioni persistenti causate dal virus Toscana (Bunyaviridae, Phlebovirus) in cellule di mammifero. Le particelle DI identificate risultavano essere difettive sul segmento L, che codifica per una proteina che si ritiene essere la polimerasi virale. Nel prototipo il segmento L è lungo circa 7.000 nucleotidi; nelle particelle studiate esso invece risulta essere lungo circa 1.000 nucleotidi. L'analisi della sequenza ha permesso di stabilire che le estremità 5' e 3' sono conservate, mentre la parte centrale del segmento risulta deleta.

Sono stati studiati alcuni aspetti di un clone cellulare (F 12) infettato da una variante di HIV, ma non produttore particelle virali e resistente alla superinfezione omologa.

In particolare si è studiato:

a) Il trasferimento dell'interferenza virale omologa presente nelle cellule F12, previa introduzione del genoma clonato HIV/F12, in altre linee cellulari CD4⁺. A seguito di superinfezione con HIV-1, diversi cloni He-La CD4⁺ con elevata espressione del genoma di HIV/F12, sono risultati protetti. I cloni He-La CD4⁺/F 12 non presentano la « down-regulation » dei CD4 tipica delle cellule F 12, così come di molte altre cellule cronicamente infette con HIV-1. In tali cloni, quindi, l'interferenza virale omologa è indipendente dalla possibile ridotta efficienza di infezione del virus superinfettante dovuta alla mancanza dei recettori CD4, avvalorando l'ipotesi che sia indotta dall'espressione del genoma della variante non produttore HIV/F12. I risultati ottenuti sembrano suggerire che l'interferenza virale omologa si espliciti attraverso un blocco anche a livello post-retrotrascrizionale, ma non mediante la formazione di virioni difettivi contenenti il genoma di HIV/F12.

b) La possibilità di modificare il genoma HIV/F12 in modo da poterlo inserire in un vettore retrovirale per ottenere preparazioni di virus difettivo interferente, nella prospettiva di un possibile utilizzo della variante interferente HIV/F 12 in modelli animali.

c) L'individuazione delle parti del genoma di HIV/F12 responsabili della non-produttività del clone cellulare. È stata effettuata un'analisi, utilizzando cloni molecolari chimerici ottenuti sostituendo porzioni genomiche funzionali e strutturali del clone molecolare infettante pNL4-3 con le corrispondenti porzioni del clone molecolare F12 e viceversa. Le chimere genomiche così ottenute sono state trasfettate in linee cellulari umane HIV-sensibili (CEMss, He-La CD4⁺). I risultati mostrano come la sostituzione del frammento BclI/XhoI (*pol*, *env*, *vif*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vpu*, *nef*) di F12 con la corrispondente zona del pNL4-3 sia in grado di ripristinare la produttività virale del clone difettivo. La sostituzione delle porzioni EcoRI/BamHI (*env.*, *tat*, *rev*, *vpu*) e EcoRI

XhoI (*env*, *tat*, *rev*, *vpu*, *nef*) di pNL4-3 con quelle corrispondenti in F12 modificano, invece, il clone molecolare infettante rendendolo non produttore. Lo scambio inverso dei medesimi frammenti, tuttavia, non risulta sufficiente a ripristinare la produzione di particelle virali da parte dell'F12. Il frammento EcoRI/BamHI è quello che, comunque, sembra contenere i principali determinanti genetici responsabili della mancata produttività di F12. Esso è caratterizzato dalla presenza di 6 mutazioni puntiformi e una delezione di 15 nt, situate all'interno di *env*, fuori dal sito di processamento della gp160. Ciò determina la comparsa di sostituzioni aminoacidiche caratteristiche di F12.

È proseguito lo studio della regolazione della ferritina e del recettore della transferrina, quali molecole chiave nel metabolismo del ferro, interessandosi dei meccanismi coinvolti in questa regolazione in cellule indotte a differenziare. In particolare, nelle cellule di Friend indotte a differenziare la somministrazione di grosse quantità di ferro determina un aumento della quantità di recettore per la transferrina e anche della sintesi di ferritina. L'analisi dei meccanismi coinvolti indica che anche nelle cellule che differenziano la somministrazione di ferro induce l'espressione della ferritina attraverso un meccanismo trascrizionale che porta ad un aumento dell'RNA messaggero e che sembra particolarmente rilevante in questo sistema.

In merito alle interazioni tra HIV e cellule del sistema nervoso centrale *in vitro*, sono proseguiti gli studi su:

1) Interazioni della proteina gp120 con astrociti cerebellari. In questo studio sono state estese precedenti osservazioni sull'effetto della gp120 sulla modulazione beta-adrenergica della fosforilazione di proteine astrocitarie. I dati ottenuti confermano l'ipotesi che la gp120 possa alterare la funzione astrocitaria, interferendo con i sistemi di trasduzione del segnale;

2) Effetto della proteina gp120 sulla produzione microgliale di glutamato (GLU). Per verificare l'ipotesi che la neurotossicità della gp120 possa essere mediata dall'induzione di un eccesso di produzione di GLU da parte della microglia, è stato verificato se e in quali condizioni la produzione microgliale di GLU potesse aumentare. È stato osservato che la produzione di GLU *in vitro* appare relativamente alta in quanto non vi è ricaptazione di GLU da parte delle cellule e la sua degradazione è scarsa. È possibile che il GLU microgliale partecipi a fenomeni di neurotossicità se vi è forte reclutamento di queste cellule e, in particolare, in presenza di sostanze del tipo endotossina. Peraltro, la gp 120 non pare agire sulla liberazione microgliale di glutamato;

3) Variazioni di parametri funzionali microgliali in seguito ad attivazione. Essendo comune reperto nei cervelli di malati di AIDS uno stato di attivazione microgliale, sono in corso di studio una serie di parametri funzionali delle cellule microgliali e la loro alterazione in seguito ad attivazione con LPS e interferon-gamma (IFN-gamma).

4) Espressione e produzione di LIF (Leukemia Inhibitory Factor) da parte di astrociti umani. Proseguendo lo studio degli anni precedenti sulla capacità degli astrociti umani di produrre citochine e fattori di crescita in risposta a citochine infiammatorie il cui livello è au-

mentato nel cervello, anche in corso di encefalopatia da HIV, è stata studiata l'espressione e produzione di LIF.

È stata completata l'analisi della sequenza nucleotidica del segmento genomico L del virus Toscana, confrontandola con quella di altre famiglie di virus ad RNA negativo.

È proseguito lo studio sulla nucleoproteina (N) dei ceppi più rappresentativi del virus Toscana. Tale proteina è risultata altamente conservata tra vari isolati studiati, basandosi sia su saggi di acidità di anticorpi monoclonali diretti contro N, che sull'analisi delle sequenze nucleotidiche del gene codificante per N.

Sono proseguiti gli studi relativi alla localizzazione a livello ultrastrutturale del precursore dell'amiloide A (AAP) e di componenti della matrice extracellulare quale il collagene VI, nel tessuto cerebrale di soggetti deceduti per AIDS. Tali studi hanno confermato la presenza dell'AAP all'interno delle cellule endoteliali, nello spessore della parete del capillare cerebrale, nel tessuto pericapillare e nelle cellule gliali.

È proseguita l'attività di sorveglianza virologica dell'influenza condotta negli allevamenti suinicoli. La mappatura antigenica delle proteine di superficie, condotta con anticorpi monoclonali, non ha evidenziato alcuna correlazione antigenica tra i ceppi isolati nella specie suina e quelli contemporaneamente circolanti nell'uomo. Evidente risulta, invece, l'omologia antigenica con alcune vecchie varianti umane. Sui ceppi isolati sono state avviate ulteriori analisi di caratterizzazione molecolare, al fine di evidenziare eventuali fenomeni di riassorbimento genetico tra virus umani e animali. È stata, inoltre, realizzata una rete di collaborazione internazionale con altri istituti europei, già coinvolti in studi sull'ecologia dei virus influenzali, per svolgere un programma di ricerca comune sulla circolazione di virus influenzali nella specie suina in Europa.

È stata studiata la presenza contemporanea di HBV e di HIV in 62 pazienti infettati da HIV e in 67 individui sieronegativi. Si è visto che la prevalenza di HBV DNA nei soggetti HIV-positivi era significativamente più bassa (di circa tre volte) che in quelli HIV-negativi. Questi dati suggeriscono che l'HIV potrebbe interferire nell'infezione da HBV mediante meccanismi, per ora sconosciuti, che porterebbero all'eliminazione attiva dell'HBV dal comparto ematologico. Sono anche continuate le ricerche sulle linee di epatoma umano. Si tratta di linee di grande interesse perché, in alcune di esse, prodotti dei geni dei recettori sono sospettati essere coinvolti nel processo di epatocarcinogenesi. In particolare, è stata studiata l'espressione del gene che codifica per il recettore dell'«epidermal growth factor» (EGF-R), in presenza di espressione del gene X dell'HBV. Si è dimostrato che il gene X è capace di indurre over-espressione del gene EGF-R.

Pubblicazioni.

Accardi, L., Grò, M.C., Di Bonito, P., Giorgi, C. (1993). Toscana virus genomic I. segment: molecular cloning, coding strategy and amino acid sequence in comparison with other negative strand RNA viruses. *VirusRes.*, 27: 119-131.

- Benedetto, A., Garbuglia, A.R., Di Caro, A., Lo Presti, E., Alfani, E., Delfini, C. (1993). Virus-free survival and down-regulation of CD4 in C8166 cells infected with human immunodeficiency virus type 1 at low density. *J. Gen. Virol.*, 74: 2595-2601.
- Castrucci, M.R., Donatelli, I., Sidoli, L., Barigazzi, G., Kawaoka, Y., Webster, R.G. (1993). Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology*, 193 (1): 503-506.
- Delfini, C., Garbuglia, A.R., Alfani, E., Di Caro, A., Sette, P., Benedetto, A. (1993). Heroin addicts infected by HBV and HIV have a low prevalence of HBV DNA in peripheral blood mononuclear cells. *J. Med. Virol.*, 41: 114-119.
- Donatelli, I., Campitelli, L., Ruggieri, A., Castrucci, M.R., Calzoletti, L., Oxford, J.S. (1993). Concurrent antigenic analysis of recent epidemic influenza A and B viruses and quantitation of antibodies in population serosurveys in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (3): 241-250.
- Dore, E., Frontali, C., Pace, T. (1993). Mobile repeat units in *Plasmodium berghei*. *Parassitologia*, 35 (Suppl.): 39-42.
- Falbo, V., Pace, T., Picci, L., Pizzi, E., Caprioli, A. (1993). Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding cytotoxic necrotizing factor 1 of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 61 (11): 4909-4914.
- Federico, M., Taddeo, B., Carlini, F., Nappi, F., Verani, P., Rossi, G.B. (1993). A recombinant retrovirus carrying a non-producer human immunodeficiency virus (HIV) type 1 variant induces resistance to superinfecting HIV. *J. Gen. Virol.*, 74: 2099-2110.
- Federico, M., Taddeo, B., Nappi, F., Nicolini, A., Rossi, G.B., Verani, P. (1993). Transfection of a retroviral construct carrying a non producer HIV-1 variant induces HIV-1 resistance in CD4-CEMss cells. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, 7 (2): 41-49.
- Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Maggiorella, M.T., Federico, M., Verani, P., Rossi, G.B. (1993). Role of the CD4 molecule on the interaction of HIV with susceptible cells: an NMR study. In: Proceedings of the VII Congresso nazionale AIFB. Ancona, 8-12 June, 1993. *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 100-102.
- Kawaoka, Y., Bean, W.J., Gomon, O.T., Sharp, G.B., Hinshaw, V.S., Wright, S.M., Castrucci, M.R., Donatelli, I., Webster, R.G. (1993). The role of birds and pigs in the generation of pandemic strains of human influenza. In: *Options for the control of influenza*. C. Hannoun, et al. (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. Vol.2, p. 187-191.
- Levi, G., Patrizio, M., Agresti, C., Petrucci, T.C., Bemardo, A. (1993). Use of rat microglial cells for the study of a possible mechanism of brain damage in AIDS. *Clin. Neuropathol.*, 12: 290-292.
- Levi, G., Patrizio, M., Bemardo, A., Petrucci, T.C., Agresti, C. (1993). Human immunodeficiency virus coat protein gp120 inhibits the β -adrenergic regulation of astroglial and microglial functions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 90: 1541-1545.
- Maroli, M., Ciufolini, M.G., Verani, P. (1993). Vertical transmission of Toscana virus in the sandfly *Phlebotomus perniciosus* via the second gonotrophic cycle. *Med. Vet. Entomol.*, 7: 283-286.
- Menzo, S., Clementi, M., Alfani, E., Bagnarelli, P., Iacovacci, S., Manzin, A., Dandri, M., Natoli, G., Levrero, M., Carloni, G. (1993). Trans-activation of epidermal growth factor receptor gene by the hepatitis B virus X-gene product. *Virology*, 196: 878-882.
- Paroli, M., Carloni, G., Alfani, E., De Petrillo, G., Baraba, V. (1993). Interleukin-6 production by human hepatoma lines is related with a low degree of cell differentiation. *Res. Virol.*, 144: 323-326.
- Paroli, M., Carloni, G., Franco, A., De Petrillo, G., Alfani, E., Barnaba, V. (1993). Human hepatoma cells expressing HLA class I molecules stimu-

- late primary responses of purified CD8⁺ T lymphocytes. *Res. Virol.*, 144: 327-332.
- Ponzi, M., Alano, P., Scotti, R., Roca, L. (1993). Chromosomal polymorphism and sexual differentiation in *Plasmodium*. *Parassitologia*, 35 (Suppl.): 87-89.
- Rossi, G.B., Fiorucci, G., Romeo, G., Battistini, A., Coccia, E. M., Affabris, E. (1993). Friend virus-induced erythroleukemia: a model system to study erythroid differentiation and leukemia development. *Mol. Cell. Differ.*, 1 (3): 235-268.
- Rossi, G.B., Romeo, G., Battistini, A., Affabris, E., Coccia, E.M., Fiorucci, G. (1993). Interferon regulation of differentiation and mechanisms. In: *Cancer therapy*. N. D'Alessandro, E. Mihich, L. Rausa, H. Tapiero, T.R. Tritton (Eds). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. (NATO ASI Series H). Vol. 75, p. 71-89.
- Savio, T., Levi, G. (1993). Neurotoxicity of HIV coat protein gp120. NMDA receptors and protein kinase C: a study with rat cerebellar granule cell cultures. *J. Neurosci. Res.*, 34: 265-272.
- Scotti, R., Pace, T., Ponzi, M. (1993). A 40-kilobase subtelomeric region is common to most *Plasmodium falciparum* 3D7 chromosomes. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 58: 1-6.
- Taddeo, B., Federico, M., Titti, F., Rossi, G.B., Verani, P. (1993). Homologous superinfection of both producer and non producer HIV infected cells is blocked at a late retrotranscription step. *Virology*, 194: 441-452.
- Tollis, M. (1993). Rabies in Italy. In: *Troisième réunion de concertation sur la prophylaxie de la rage en Europe*. Nancy (Francia), 14-17 Octobre, 1991. WHO Collaborating Centre for Research and Management in Zoonoses Control. Malzeville (France). OIE Reference Laboratory for Rabies. p. 123-130.
- Vulcano, G., Autorino, G.L., Donatelli, I. (1993). Focolaio di influenza equina da A/Equi/Fontainebleau/1/79 nell'ippodromo delle Capannelle. In: *Atti del XI Congresso nazionale della Società Italiana di Ippologia*. Bergamo, 19-21 maggio 1993. p. 293-299.
- White, J.H., Kilbey, B.J., deVries, E., Goman, M., Alano, P., Cheesman, S., McAleese, S., Ridley, R.G. (1993). The gene encoding DNA polymerase α from *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res.*, 21 (16): 3643-3646.

Sottoprogetto 2: Epidemiologia dell'AIDS.

L'epidemiologia dell'AIDS continua ad essere un importante settore di ricerca prevalente nel Laboratorio di epidemiologia e biostatistica dell'ISS. L'attività è stata impostata su due grandi canali: il primo di ricerca analitica e il secondo di sorveglianza ed attività di servizio.

Il primo settore continua a fornire pregevoli informazioni.

Lo studio di coorte longitudinale di tossicodipendenti è ormai arrivato al 10° anno di « follow up ». A questo studio è stata legata una nuova componente che identifica l'incidenza di sier conversionsi per HIV in tossicodipendenti di diverse città italiane: circa il 3 per cento dei sieronegativi in un singolo anno contrae l'infezione.

Informazioni analoghe sono fornite dallo studio di coorte nella popolazione degli emofilici italiani, ove, ad uno studio retrospettivo sul ruolo della trasfusione di sangue e degli emoderivati quale fattori di rischio dell'infezione da HIV, si è unito lo studio prospettico che per-

mette di definire la storia naturale degli infetti, grazie al « Registro nazionale emofilia ».

Nel settore sangue notevole sforzo è stato fatto per la raccolta delle informazioni sullo « screening » sulle donazioni:

alla fine del 1993 erano disponibili i dati su oltre 12 milioni di donazioni dei precedenti sei anni e si è trovato che la prevalenza dell'HIV è anche in questo caso associata a fattori di rischio già noti e presente soprattutto nei donatori occasionali. Un'ulteriore attività di servizio del settore sangue è il cosiddetto « Registro sangue », ove sono raccolti dati sistematici sull'attività dei servizi trasfusionali del paese. Gli studi analitici hanno fornito un'informazione di base per costruire modelli matematici destinati alla stima del numero di sieropositivi nel paese. Si tratta di una informazione cruciale per la programmazione, e per le attività della Commissione nazionale AIDS. Ancora, nello sforzo di migliorare l'informazione di sorveglianza fornita dal Registro nazionale AIDS (RAIDS) sono stati condotti studi comparativi sulla mortalità per AIDS in Italia e quindi sulla sua sottonotifica ed impatto demografico: circa il 24 per cento dei casi di pazienti deceduti per AIDS non sono notificati al RAIDS.

Lo studio di popolazioni sentinella, in particolare i clienti dei servizi per le malattie sessualmente trasmesse, rappresenta un fondamentale contributo per il monitoraggio dell'infezione. Su oltre 20 mila pazienti finora studiati, la prevalenza complessiva appare superiore al 10 per cento, ma è decisamente concentrata in pazienti a forte rischio di AIDS. L'attività di programmazione nazionale sulle infezioni da HIV potrà trarre forte sostegno dai risultati dello studio delle risorse ospedaliere e sulle classificazioni dell'infezione da HIV. Lo studio condotto in diversi ospedali italiani ha permesso la valutazione dell'appropriatezza del ricovero e della quantità di risorse ospedaliere consumate dai pazienti con AIDS, sottolineando la necessità di un costante monitoraggio del consumo di risorse delle infezioni ospedaliere.

Infine, l'attività del PFH, il piano di formazione per gli operatori addetti alla lotta delle infezioni da HIV, si è sviluppata sia fornendo una cospicua attività didattica a diverse classi di operatori, sia costruendo « package » didattici e operativi di ampia diffusione nazionale. Basti citare le linee guida per l'educazione sanitaria nella scuola superiore italiana, discusse con 4.000 presidi in 40 seminari di formazione e il manuale AIDS per i medici di base diffuso in 18.000 copie.

Pubblicazioni.

Bird G., Cook, R., De Angelis, D., Farawell, V., Fielding, K., Fore, A., Gore, S., Kramer, A., Lee, C., McNeil, A., Pezzotti, P., Phillips, A., Raboud, J., Rezza, G., Sabin, C., Satten, G. (1993). Extending public health surveillance of HIV infection: information from a five cohort workshop. *Stat. Med.*, 12 (22): 2065-2085.

Bird, G., Cook, R., De Angelis, D., Farawell, V., Fielding, K., Fore, A., Gore, S., Krarner, A., Lee, C., McNeil, A., Pezzotti, P., Phillips, A., Raboud, J., Rezza, G., Sabin, C., Satten, G.(1993). Markerpaths. *Stat. Med.*, 12 (22): 2099-2126.

- Bird, G., Cook, R., De Angelis, D., Farawell, V., Fielding, K., Fore, A., Gore, S., Kramer, A., Lee, C., McNeil, A., Pezzotti, P., Phillips, A., Raboud, J., Rezza, G., Sabin, C., Satten, G. (1993). Markers as time dependent covariates in relative risk regression. *Stat. Med.*, 12 (22): 2087-2098.
- Bird, G., Cook, R., De Angelis, D., Farawell, V., Fielding, K., Fole, A., Gore, S., Kramer, A., Lee, C., McNeil, A., Pezzotti, P., Phillips, A., Raboud, J., Rezza, G., Sabin, C., Satten, G. (1993). Markov models *Stat. Med.*, 12 (22): 2127-2130.
- Dorrucchi, M., Rezza, G., Pezzotti, P., Lazzarin, A., Angarano, G., Sinicco, A., Zerboni, R., Aiuti, F., Pristerà, R., Gafà, S., Castelli, F., Salassa, B., Barbarena, M., Canessa, A., Ortona, L., Costigliola, P., Viale, P., Tirelli, U., Zaccarelli, M., Alliegro, B., Lo Caputo, S. (1993). Storia naturale dell'infezione da HIV nelle donne. *G. Mal. Infett. Parass.*, 45 (2): 164-168.
- Gattari, P., Spizzichino, L., Casella, P., Rezza, G., Zaccarelli, M., Valenzi, C. (1993). Comportamenti a rischio per l'infezione da HIV in tossicodipendenti stranieri a Roma, provenienti da paesi in via di sviluppo. (Roma 1990-1991). *Progetto Salute*, 9 (26): 141-156.
- Mele, A., Biancolilli, V., D'Argenio, P., Saggiocca, L. (1993). Considerations on markers of hepatitis B, C and HIV as indicators of risk behaviour in intravenous drug users. [Letter]. *J. Publ. Health Med.*, 15(1): 112.
- Taroni, F., Anemona, A. (1993). L'assistenza ospedaliera ai pazienti con AIDS in Italia. *G. Ital. AIDS*, 4 (1): 2-15.
- Vella, S., Florida, M. (1993). Terapia antiretrovirale. In: Manuale pratico sull'infezione da HIV per i medici di medicina generale. SIMG (Società Italiana di Medicina Generale); Ministero della Sanità; Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS; Istituto Superiore di Sanità. *SIMG Med. Gen.*, 10 (6): 150.
- Zaccarelli, M., Rezza, G., Girardi, E., Puro, V., Pezzotti, P., Lelli, V., Narciso, P., Ippolito, G. (1993). Utilizzo di differenti indicatori per analizzare l'andamento dell'infezione da HIV in tossicodipendenti. (Roma 1985-1989). *Progetto Salute*, 9 (26): 127-139.

Sottoprogetto 3: Immunomodulatori, citochine e chemioterapia.

Le linee di ricerca afferenti al sottoprogetto hanno sostanzialmente proseguito i programmi di ricerca ed ottenuto risultati di notevole validità scientifica.

Fra questi risultati possono essere menzionati:

a) L'identificazione di peptidi più corti della P24 di HIV che mantengono l'effetto immunosoppressorio tipico di questa proteina virale. In particolare è la sequenza conservata RGSDIAG che ci conferma quale forte inibitore delle risposte anticorpali antigene-specifiche. Risultati assai interessanti sono anche quelli riguardanti sequenze peptidiche di GP120 in grado di adiuvarne risposte antigeniche;

b) L'ulteriore caratterizzazione di antigeni di superficie polisaccaridici di GBS e di componenti del batterio in grado di stimolare la produzione di IL-8 da parte delle cellule del sangue periferico di donatori sani normali;

c) Il ruolo di una mannoproteina di 65 kDa quale principale bersaglio della risposta immunitaria in *Candida albicans*;

d) Il ruolo della Tirosina-chinasi nella trasduzione del segnale dell'IFN- α , attraverso studi di inibizione con la staurosporina;

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

e) La caratterizzazione biochimica delle β -lattamasi di *Mycobacterium fortuitum* e *Nocardia asteroides*;

f) Lo studio dei mutanti di poliovirus tipo 2 resistenti o dipendenti al 3(2H)-isoflavene con identificazione dei punti di mutazione.

g) L'ottenimento e l'utilizzazione di anticorpi monoclonali verso antigeni dei polisaccaridi A e B di *Bacteroides fragilis*, attraverso i quali sono stati definiti distinti biotipi capsulari del batterio, anche in relazione alla produzione di enterotossina;

h) Lo studio di linee cellulari cronicamente infette con HIV e la modulazione nella produzione di particelle virali attraverso l'uso di TNF e IFN, nonché dell'uso delle cellule U937-HIV infette quale possibile modello di infezione virale con immunodepressione nel topo;

i) L'espressione dei geni per gli IFN in monociti e macrofagi umani e murini.

Nel complesso, le ricerche hanno portato a risultati assai incoraggianti in vari settori, con punte di assoluto valore internazionale.

Pubblicazioni.

- Ausiello, C.M., Urbani, F., Gessani, S., Spagnoli, G.C., Gomez, M.J., Cassone, A. (1993). Cytokine gene expression in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by mannoprotein constituents from *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 61 (10): 4105-4111.
- Cassone, A. (1993). Immunogenic and immunomodulatory roles of distinct mannoprotein constituents of *Candida albicans*. In: *Dimorphic fungi and medicine*. H. Vanden Bossche, F.C. Odds, D. Kerridge (Eds). New York, Plenum Press. p. 291-298.
- Cassone, A., De Bernardis, F., Adriani, D., Molinari, A., Stringaro, A., Arancia, G. (1993). Modulation of antigen expression associated with hyphal morphogenesis in experimental candidal vaginitis. In: *Proceedings of the multinational congress on electron microscopy*. Parma, Italy, 1993. p. 453-454.
- Cassone, A., Palma, C., Djeu, J.Y., Aiuti, F., Quinti, I. (1993). Anticandidal activity and interleukin- 1β and interleukin-6 production by polymorphonuclear leukocytes are preserved in subjects with AIDS. *J. Clin. Microbiol.*, 31 (5): 1354-1357.
- Cerquetti, M., Pantosti, A., Mastrantonio, P. (1993). Epidemie ospedaliere da *Clostridium difficile*: dimostrazione di un antigene di 36 kDa comune ai ceppi isolati. *Microbiol. Med.*, 8 (2): 287-288.
- De Bernardis, F., Girmenia, C., Boccacera, M., Adriani, D., Martino, P., Cassone, A. (1993). Use of a monoclonal antibody in a dot immunobinding assay for detection of a circulating mannoprotein of *Candida* spp. in neutropenic patients with invasive candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, 31 (12): 3142-3146.
- Gessani, S., Borghi, P., Di Marzio, P., Conti, L., Varano, B., Belardelli, F. (1993). Role of lipopolysaccharide as physiological inducer of the interferon gene expression in macrophages. *Adv. Allergy Immunol.*, 2: 27-34.

- Gessani, S., Testa, U., Varano, B., Di Marzio, P., Borghi, P., Conti, L., Barberi, T., Tritarelli, E., Martucci, R., Seripa, D., Peschle, C., Belardelli, F. (1993). Enhanced production of LPS-induced cytokines during differentiation of human monocytes to macrophages. Role of LPS receptors. *J. Immunol.*, 151 (7): 3758-3766.
- Giacomini, E., Boccanera, M., Giordani, L., Cassone, A., Luzzati, A.L. (1993). Induction of antibody forming cells with specificity for *Candida albicans* mannoproteins in cultures of human peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol. Methods*, 164: 203-211.
- Gomez, M.J., Torosantucci, A., Quinti, I., Testa, U., Peschle, C., Cassone, A. (1993). Mannoprotein-induced anti-U937 cell cytotoxicity in peripheral blood mononuclear cells from uninfected or HIV-infected subjects. Role of interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *Cell. Immunol.*, 152: 530-543.
- von Hunolstein, C., D'Ascenzi, S., Wagner, B., Jelíková, J., Alfarone, G., Recchia, S., Wagner, M., Orefici, G. (1993). Immunochemistry of capsular type polysaccharide and virulence properties of type IV *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococci). *Infect. Immun.*, 61 (4): 1272-1280.
- von Hunolstein, C., Nicolini, L., D'Ascenzi, S., Volpe, C., Alfarone, G., Orefici, G. (1993). Sialic acid and biomass production by *Streptococcus agalactiae* under different growth conditions. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 38: 458-462.
- von Hunolstein, C., Ricci, M.L., Orefici, G. (1993). Adherence of glucan-positive and glucan-negative strains of *Streptococcus bovis* to human epithelial cells. *J. Med. Microbiol.*, 39: 53-57.
- Locardi, C., Sestili, P., Puddu, P., Ferrantini, M., Parlanti, E., Varano, F., Belardelli, F. (1993). Modelli murini per lo studio dell'AIDS. *Biotec.*, 81 (2): 18-21.
- Molinari, A., Gomez, M.J., Crateri, P., Torosantucci, A., Cassone, A., Arancia, G. (1993). Differential cell surface expression of mannoprotein epitopes in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *Eur. J. Cell Biol.*, 60: 146-153.
- Molinari, A., Stringaro, A., Crateri, P., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Gomez, M.J., Torosantucci, A., Cassone, A., Arancia, G. (1993). Interaction of natural killer-lymphokine activated killer cells with the human pathogenic microorganisms *Candida albicans*. In: *Proceedings of the multinational congress on electron microscopy*. Parma, Italy, 1993. p. 451-452.
- Pantosti, A., Colangeli, R., Tzianabos, A.O., Kasper, decreto-legge (1993). Tipizzazione di ceppi di *Bacteroides fragilis* con anticorpi monoclonali specifici per antigeni capsulari. *Microbiol. Med.*, 8 (3): 354-355.
- Pantosti, A., Tzianabos, A.O., Reinap, G.R., Onderdonk, A.B., Kasper, D.L. (1993). *Bacteroides fragilis* strains express multiple capsular polysaccharides. *J. Clin. Microbiol.*, 31 (7): 1850-1855.
- Szabó, B., Locardi, C., Lo Presti, E., Benedetto, A., Belardelli, F. (1993). Monocytotoxic antibodies in HIV-infected persons. TNF- α treatment of U937 cells increases the complement dependent cytotoxicity. *Acta Microbiol. Hung.*, 40 (3): 191-200.
- Szabó, B., Locardi, C., Lo Presti, E., Belardelli, F., Benedetto, A. (1993). Tumor necrosis factor- α increases the sensitivity of human immunodeficiency virus (HIV)-infected monocytic U937 cells to the complement-dependent cytotoxicity by sera from HIV type 1-infected individuals: role of the gp120 protein. *J. Gen. Virol.*, 74: 1271-1276.
- Torosantucci, A., Bromuro, C., Gomez, M.J., Ausiello, C.M., Urbani, F., Cassone, A. (1993). Identification of a 65-kDa mannoprotein as a main target of human cell-mediated immune response to *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.*, 168: 427-435.

Sottoprogetto 4: Meccanismi di trasmissione dell'infezione.

Nell'ambito dell'ecoepidemiologia della Leptospirosi in Italia sono stati isolati da campioni di acque superficiali microrganismi del genere *Leptospira*. Le prove di caratterizzazione hanno consentito di accertare soltanto la non corrispondenza a « serovars » noti e classificati.

Le ricerche sull'epidemiologia delle epatiti virali hanno evidenziato un'incidenza complessiva dell'epatite virale acuta nel 1992 di 14 per 100.000, ripartita in 6/100.000 per l'epatite A, 4 per l'epatite B, 2 per l'epatite Non-A, Non-B; 2/100.000 è stata l'incidenza di epatite non classificata. Nel corso del 1992 si è continuato a registrare un aumento dell'incidenza di epatite A nell'Italia del Sud. Da uno studio caso-controllo sull'epatite acuta Non-A, Non-B, condotto a Napoli dal 1989 al 1991, è emerso che, oltre alle trasfusioni di sangue e all'uso di droghe endovenose, costituiscono importanti fattori di rischio per i casi anti-HCV positivi gli interventi chirurgici e la terapia odontoiatrica. Tra gli interventi chirurgici, quelli ostetrico-ginecologici rivestono particolare importanza nella trasmissione dell'infezione.

La linea di ricerca sulla prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere ha riguardato in particolare le infezioni in terapia intensiva neonatale. La rilevazione dei dati sul profilo assistenziale praticato e sull'insorgenza di infezioni ospedaliere maggiori, secondo un nuovo protocollo di studio, è stata effettuata in 25 centri. Sono stati raccolti dati su 895 neonati rispondenti ai criteri di inclusione e su 2.110 neonati esclusi. L'incidenza di neonati infetti e di infezioni è risultata essere significativamente differente per classe di peso alla nascita, come anche per specifici siti d'infezione.

Nel corso del 1993 le attività relative all'epidemiologia e controllo delle leishmaniosi hanno contribuito al rafforzamento del sistema di sorveglianza della leishmaniosi viscerale (LV) in Campania. Sono stati infatti eseguiti diagnosi e trattamento precoce di 42 casi di LV (22 pediatrici), dei quali circa la metà in comuni vesuviani. Il monitoraggio delle co-infezioni HIV-Leishmania a livello nazionale ha consentito la definizione di nuovi aspetti epidemiologici.

Sono stati inoltre coordinati due nuovi « trial » clinici, con risultati promettenti, sull'uso dell'amfotericina B liposomiale in 53 pazienti HIV-negativi affetti da LV (di cui 32 casi pediatrici). È stato intrapreso uno studio farmacologico su gruppi di cani naturalmente infetti con *L. infantum* e trattati con antimoniali, amfotericina B liposomiale e amminosiclina.

Per la diagnostica, l'epidemiologia e il controllo della malaria, a mezzo di archivio informatico, sono state sviluppate analisi epidemiologiche sugli aspetti di terapia e profilassi dei casi importati. L'attività di ricerca sull'anofelismo residuo è stata svolta in aree a rischio di reintroduzione della parassitosi, dove *Anopheles labranchiae*, il principale potenziale vettore di malaria nel nostro paese, è ancora presente in densità epidemiologicamente importanti. È stata riconfermata la presenza di *An. superpictus* lungo le coste tirreniche e ioniche della Calabria. Sono stati intrapresi studi morfologici biometrici del complesso *An. gambiae*, principale vettore afrotropicale di malaria, al fine

di valuta re il potere discriminante delle differenze osservate. Utilizzando un « set » di 18 caratteri morfometrici, tra loro combinati dall'analisi multivariata, è stato possibile creare una chiave parzialmente discriminante (85-90 per cento) per gli esemplari provenienti da popolazioni raccolte in Madagascar e in Burkina Faso.

La linea di ricerca sull'eco-biologia di artropodi di interesse sanitario ha sviluppato studi sperimentali di laboratorio e indagini di campo su tre principali gruppi di artropodi. I veneri della leishmaniosi viscerale (LV) in Campania sono stati oggetto di studi approfonditi in tre dei principali focolai, Ercolano, Ischia e Maddaloni: *Phlebotomus perniciosus*, vet tore provato della LV in Italia, è risultata la specie più diffusa. È stata condotta una indagine sugli Ixodidi presenti in un'ampia area del Lazio. La ricerca ha consentito di rilevare la presenza di 5 specie di Ixodidi e di valutare il rischio di trasmissione all'uomo di vari agenti patogeni, tra cui il virus dell'encefalite da zecche (TBE) e *Borrelia burgdorferi*, agente eziologico della malattia di Lyme. È stato inoltre affrontato il grave problema dell'allergia da acari domestici, con indagini sulla fauna acaridica della polvere in abitazioni campione della città di Roma, da cui è risultato che circa l'88 per cento delle abitazioni sono infestate e di queste il 12 per cento ha mostrato una densità superiore a 100 acari/g di polvere. È proseguita l'analisi cromosomica dei campioni di *Anopheles funestus* raccolti in diverse zone del Burkina Faso, dove la specie svolge un ruolo importante nella trasmissione della malaria. Da una elaborazione preliminare dei dati risulta che alcuni cariotipi sembrano associati ad un diverso grado di antropofilia della specie. Sono in fase di conclusione le elaborazioni sui dati relativi al complesso *An. gambiae* e *An. funestus* in Madagascar.

Nell'ambito della ricerca su anticorpi protettivi e antigeni di *Borrelia burgdorferi* nella malattia di Lyme è proseguito lo studio sulla capacità del complemento di determinare adesione intermicrobica di *B. burgdorferi*. È stato elaborato un test specifico di microadesione-immobilizzazione per rilevare anticorpi sensibilizzanti in pazienti con Lyme borrelliosi. È inoltre proseguita l'indagine sulla circolazione di *B. burgdorferi* in zecche dell'Alto Adige.

Pubblicazioni.

- Arbaji, A.K., Gradoni, L., Gramiccia, M. (1993). Leishmanin skin test survey in a focus of high endemicity of *Leishmania major* in Jordan. *Acta Trop.*, 54: 77-79.
- Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Arimitsu, Y., Sato, T., Seki, M. (1993). Evaluation of a passive microcapsule agglutination test for the screening of human leptospirosis. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (1): 92-96.
- Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Fontana, L., Perricone, R. (1993). Complement activation and sensitizing antibodies in Lyme borreliosis. A microbial adherence immobilization assay for *Borrelia burgdorferi*(MAIA-BB). *Zentralbl. Bakteriol.*, 278: 102-111.
- De Lalla, F., Pellizzer, G., Gradoni, L., Vespignani, M., Franzelti, M., Stecca, C. (1993). Acute pancreatitis associated with the administration of meglu-

- mine antimonate for the treatment of visceral leishmaniasis. [Letter]. *Clin. Infect. Dis.*, 16: 730-731.
- Di Martino, L., Raimondi, F., Scotti, S., Davidson, R.N., Gradoni, L., Giachino, R. (1933). Efficacy and tolerability of liposomal amphotericin B in Italian infants with visceral leishmaniasis. [Short report]. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 477.
- Fausto, A.M., Mazzini, M., Maroli, M., Mutinga, M.J. (1993). Scanning electron microscopical study of the eggshell of three species of *Sergentomyia* (Diptera, Psychodidae). *Insect Sci. Applic.*, 14 (4): 234-239.
- Gradoni, L., Pizzuti, R., Di Martino, L., Gramiccia, M., Pempinello, R., Gaeta, G.B., Ferrara, M., Scotti, S., Altieri, S. (1993). The epidemiology and surveillance of visceral leishmaniasis in the Campania region of Italy. The value of zymodeme typing. *Epidemiol. Infect.*, 111: 297-306.
- Gradoni, L., Scalone, A., Gramiccia, M. (1993). HIV-Leishmania co-infections in Italy: serological data as an indication of the sequence of acquisition of the two infections. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 94-96.
- Maroli, M., Ciufolini, M.G., Verani, P. (1993). Vertical transmission of Toscana virus in the sandfly, *Phlebotomus perniciosus*, via the second gonotrophic cycle. *Med. Vet. Entomol.*, 7: 283-286.
- Mele, A., Biancolilli, V., D'Argenio, P., Sagliocca, L. (1993). Considerations on markers of hepatitis B, C and HIV as indicators of risk behaviour in intravenous drug users. [Letter]. *J. Public Health Med.*, 15 (1): 112.
- Mele, A., Sagliocca, L., Palumbo, F., Novaco, F., Moiraghi, A., Galanti, C., Bemacchia, R., Pasquini, P. (1993). Efficacy of blood screening of donors for antibodies to hepatitis C virus in preventing post-transfusion nonA, nonB hepatitis. *J. Public Health Med.*, 15 (4): 367.
- Moro, M.L. (1993). Il controllo delle infezioni ospedaliere in pediatria: linee guida. In: *1° Seminario di aggiornamento sul tema « La prevenzione del contagio nell'ospedale pediatrico »* Firenze, 27 febbraio 1993. A cura di N. Monterisi, F. Mannelli. Firenze, Regione Toscana, Ospedale « A. Meyer », Centro Formazione e Aggiornamento della USL 10/E. p. 7-17.
- Moro, M.L. (1993). Le infezioni ospedaliere come indicatori di qualità dell'assistenza. In: *Atti del Convegno regionale « Qualità dell'assistenza sanitaria: il controllo delle infezioni ospedaliere »*. Roma, 5 aprile 1993. Roma, Istituto Superiore di Sanità, Ospedale « San Filippo Neri », ANMDO, ANIPIO. p. 23-28.
- Moro, M.L., Lana, S., Greco, D. (1993). Effectiveness of intervention programs on preventable nosocomial infections in Italy. *J. Chemother.*, 5 (Suppl. 1): 395-398.
- Perrotti, E., Maroli, M. (1993). Carbon dioxide anesthesia in phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae): CO₂ effect upon two laboratory colonies. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 (1): 94-96.
- Plaitano, S., Sagliocca, L., Mele, A., Bove, C., Protano, D., Adamo, B., Palumbo, F., Cauletti, M., Franco, E., Pasquini, P. (1993). Hepatitis B mass immunization of adolescents: a pilot study in a community. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (3): 307-310.
- Romi, R., Ravoniharimelina, B., Ramiakajato, M., Majori, G. (1993). Field trials of *Bacillus thuringiensis* H-14 and *Bacillus sphaericus* (strain 2362) formulations against *Anopheles arabiensis* in the Central Highlands of Madagascar. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 (3): 325-329.
- Sabatinelli, G. (1993). Il controllo dei Culicidi in Italia: problemi e prospettive. *Anecdota*, 3 (1): 49-55.
- Saliba, E., Saleh, N., Bisharat, Z., Oumeish, O., Khoury, S., Gramiccia, M., Gradoni, L. (1993). Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* in Jordan. [Short report]. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 633.
- Sanguigni, S., Marangi, M., Gramiccia, M., Orsini, S., Paparo, B.S., Nicodemo, G., Gradoni, L. (1933). La ciprofloxacina nel trattamento delle leishmaniosi. *G. Mal. Infett. Parass.*, 45 (5): 447-449.

- Severini, C., Romi, R., Marinucci, M. (1993). L'amplificazione genica tramite polymerase chain reaction (PCR) nella diagnosi di malaria da *Plasmodium falciparum*. *Med. Trop.*, 8 (2/4): 117-119
- Severini, C., Romi, R., Marinucci, M., Raymond, M. (1993). Mechanisms of insecticide resistance in field populations of *Culex pipiens* from Italy. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 9 (2): 164-168.
- Stroffolini, T., D'Amelio, R., Matricardi, P.M., Chionne, P., Napoli, A., Rapi-cetta, R., Crateri, S., Pasquini, P. (1993). The changing epidemiology of hepatitis A in Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 25 (7): 372-374.
- Taroni, F., Moro, M.L., Anemona, A., Repetto, F., Federico, P., Formigaro, M. (1993). L'impatto della variabilità nella frequenza di utilizzazione dell'ospedale sulla tempestività del ricovero. In: *XVII Riunione annuale della Associazione Italiana di Epidemiologia*. Bologna, 18-20 maggio 1993. Bologna, Assessorato alla Sanità; Regione Emilia-Romagna, USL 28 Bologna Nord. (Presentata anche a: *IV Giornate scientifiche ALASS*. Torino, 6-8 maggio 1993). p. 153-161.

Sottoprogetto 5: Meccanismi di virulenza.

Sono proseguiti gli studi sull'organizzazione del segmento di DNA cromosomico ove sono localizzati i geni codificanti per il fattore citotossico necrotizzante di tipo 1 (CNF1) e per l'emolisina (Hly) in ceppi uropatogeni umani di *Escherichia coli*. In particolare, è iniziato lo studio delle zone adiacenti ai due geni (« flanking regions »), allo scopo di caratterizzare completamente la regione cromosomica e paragonarla ad altri « cluster » di geni di virulenza già descritti in letteratura e definiti « isole di patogenicità ». Un frammento del gene CNF1 è stato utilizzato come sonda genica e si è dimostrato capace di riconoscere tutti i ceppi CNF1 produttori esaminati, sia di origine umana che animale; non vengono invece riconosciuti dalla sonda i ceppi CNF2 produttori, isolati finora solo da animali.

Nell'ambito dello studio del meccanismo d'azione del CNF1 si è dimostrato che esso provoca in cellule epiteliali HEP-2 un aumento, dose e tempo-dipendente, nell'organizzazione dell'actina citoscheletrica, con abbondante formazione di « ruffles » sulla superficie della cellula e con siderevole aumento di « stress fibers » nel corpo cellulare.

Entrambe queste strutture sono ricche di actina e la loro formazione è sotto il controllo di piccole proteine G, le proteine Rho e Rac: si è messo in evidenza che il CNF1 possiede la capacità di modificare il peso molecolare di Rho da 21 kDa nelle cellule di controllo a circa 25 kDa nelle cellule trattate. Gli effetti indotti dal CNF1 sul citoscheletro suggeriscono che l'alterazione del peso molecolare di Rho possa comportare una permanente attivazione di tale molecola con conseguente aumento dell'assemblaggio dell'actina. Si è altresì evidenziato un meccanismo di invasività batterica tossina-mediato, mai descritto in precedenza.

L'alterata organizzazione dell'actina citoscheletrica, indotta dal CNF1, rende infatti le cellule HEP-2 simili a cellule fagocitiche non solo dal punto di vista morfologico (caratterizzate appunto da evidenti « ruffles ») ma anche da quello funzionale: tali cellule, in seguito all'azione del CNF1, diventano capaci di inglobare sia particelle quali sfere

di latex che batteri non invasivi appartenenti a specie diverse quali *Listeria innocua* ed *Escherichia coli*.

Nel quadro della sorveglianza nazionale sulla sindrome emolitico-uremica associata ad infezione da ceppi di *E.coli* verotossina-produttori (VTEC), è stato identificato un episodio epidemico, verificatosi nel Veneto, che ha coinvolto 15 bambini. In seguito a questo episodio, è stato messo a punto un programma pilota di sorveglianza a livello regionale delle infezioni da VTEC, che ha lo scopo di acquisire informazioni sui serbatoi naturali e sulle vie di trasmissione di questa infezione.

Sono stati determinati il tipo fagico e il profilo plasmidico dei ceppi di *Salmonella enteritidis* isolati nel corso di 57 epidemie: 17 a carattere familiare e 40 a carattere generale.

La determinazione del fagotipo, associata all'analisi del DNA plasmidico, si è dimostrata un « marker » epidemiologico importante, permettendo di risalire alle fonti di contaminazione. Sono state evidenziate anche infezioni miste, con isolamento contemporaneo di 3 tipi fagici diversi di *S. enteritidis*, da uno stesso paziente, che non sarebbe stato possibile distinguere con la determinazione del solo sierotipo.

In seguito ad una grave epidemia di enterite emorragica verificatasi in un allevamento canino sono state effettuate indagini che hanno portato all'isolamento di varie specie di *Yersinia*, tra le quali *Yersinia enterocolitica* biosierogruppo 4/03: in Italia è questo il primo isolamento e la prima epidemia da *Y. enterocolitica* 4/03 da cani, che debbono quindi essere considerati quali possibili serbatoi di questo sierogruppo, responsabile della maggior parte delle epidemie da *Yersinia* nell'uomo.

Nell'ambito di uno studio su *Helicobacter pylori* e diarrea infantile, 19 su 618 (3,2 per cento) campioni di feci ottenuti da bambini con diarrea sono risultati positivi per attività vacuolizzante mentre 135 campioni ottenuti da bambini senza sintomi enterici sono risultati negativi ($p=0,03$).

L'analisi di questi campioni mediante PCR e « immunoblot » con sieri di coniglio verso *H. pylori* citotossico ha messo in evidenza rispettivamente la presenza di sequenze nucleotidiche e proteine antigeniche specifiche di *H. pylori*. Questi dati, insieme alla sostanziale assenza di patogeni enterici convenzionali e alle caratteristiche clinico-epidemiologiche dei pazienti, suggeriscono il possibile ruolo dell'*H. pylori* in casi di diarrea considerati finora ad etiologia sconosciuta.

Nell'ambito dello studio dei fattori di virulenza di *Clostridium difficile* è proseguita la caratterizzazione della proteina da 36 kDa già individuata quale importante antigene *in vivo*. Poiché alcune caratteristiche biochimiche della proteina purificata hanno mostrato analogie con proteine costituenti lo « S-layer » di altri batteri, se ne è voluto verificare il possibile coinvolgimento in questa struttura, composta da macromolecole proteiche regolarmente assemblate, effettuando esperimenti di estrazione ed identificazione di proteine della parete di un ceppo di *C. difficile* nel quale, mediante tecniche di « freeze-etching », era stata evidenziata la presenza dello « S-layer ». La localizzazione superficiale della proteina è stata definita mediante esperimenti di im-

munofluorescenza indiretta e immunomarcatura in microscopia elettronica, utilizzando un antisiero monospecifico anti 36 kDa e complessi proteina A - oro colloidale in « post-embedding ». Questa proteina, insieme ad altre due proteine rispettivamente di 45 e 68 kDa, risulta presente negli estratti dopo trattamento delle pareti cellulari con urea, indicando un loro ruolo nella formazione dello « S-layer ».

Sono proseguite, inoltre, le ricerche sulle infezioni a carico di un totale di 43 cateteri *intra* - ed *extra* - vascolari espianati da bambini nefropatici. Le indagini microbiologiche ed ultrastrutturali effettuate hanno evidenziato, in particolare, come la presenza di irregolarità sulle superfici dei cateteri favorirebbe la formazione di foci infettivi; si è, inoltre, confermata la prevalenza degli stafilococchi coagulasi negativi quali principali agenti causali, assieme a *Candida* spp., delle infezioni associate a questi dispositivi. Per meglio definire i meccanismi del processo di colonizzazione, si è proceduto alla purificazione e caratterizzazione dello « slime », materiale esocellulare prodotto in grandi quantità da questi microrganismi, che sembra mediare tale processo. La purificazione dello « slime » è stata ottenuta mediante gel filtrazione: l'analisi chimica preliminare del materiale così ottenuto ha evidenziato la sua non comune resistenza all'idrolisi acida, oltre alla presenza di notevoli quantità di N-acetil glucosamina (20 per cento). È stata, inoltre, messa a punto una modifica della metodica finora utilizzata per quantificare la produzione di « slime » da parte degli stafilococchi coagulasi-negativi.

Lo studio della presenza, dimensione e distribuzione di plasmidi in 120 ceppi di *Legionella pneumophila* e di *Legionella* spp. ha evidenziato che il profilo plasmidico di questo microrganismo può convenientemente essere utilizzato come marcatore epidemiologico. L'attenzione si è focalizzata principalmente su uno dei 14 diversi profili plasmidici presentati dai ceppi di *L. pneumophila* esaminati, che risulta presente in numerosi ceppi isolati da casi clinici. È quindi iniziato uno studio genetico al fine di marcare, mediante l'uso di un transposone specifico, un plasmide di grandi dimensioni contenuto in uno di questi ceppi e di evidenziare eventuali caratteri codificati dai geni del plasmide.

È stato, infine, portato a termine lo studio della sensibilità di 60 ceppi di *Legionella pneumophila* verso 6 diversi antibiotici ad azione intracellulare: claritromicina, eritromicina, azitromicina, doxiciclina, ciprofloxacina e rifampicina. Non sono state messe in evidenza differenze rilevanti tra ceppi umani e ambientali, ad eccezione della rifampicina verso cui i ceppi umani sono risultati più resistenti, pur essendo questo antibiotico dimostrato il più attivo.

Nel quadro degli studi sulla diffusione delle infezioni gastroenteriche virali, indagini effettuate su campioni di feci provenienti da bambini ospedalizzati per gastroenterite acuta presso l'Ospedale « Bambino Gesù » di Roma, con tecniche di microscopia elettronica e saggi immunologici, hanno confermato il ruolo principale dei rotavirus come causa di diarrea acuta nell'infanzia; tali virus sono stati ritrovati infatti in circa il 20 per cento dei casi studiati, mentre gli adenovirus nel 7 per cento e gli astrovirus nell'1 per cento. Sono stati riscontrati sette diversi elettroferotipi di rotavirus: cinque « long », di cui uno

predominante (55 per cento), e due « short », la cui comparsa sembra attribuire un significativo ruolo anche ai rotavirus di sottogruppo I nella ospedalizzazione per diarrea acuta.

Sono stati inoltre condotti studi sull'azione di diversi acidi grassi saturi sull'infettività del rotavirus SA-11; tutti gli acidi grassi esaminati, in particolare l'acido caprico (C10H20O2) e l'acido palmitico (C16H32O2), hanno indotto un aumento dose-dipendente della sintesi di antigeni virali. È stato quindi dimostrato che gli acidi grassi non hanno effetto sull'attaccamento del virus alla cellula ospite, suggerendo come l'aumento della replicazione virale osservato sia la conseguenza di una loro azione diretta su diverse funzioni cellulari.

È stata altresì effettuata la messa a punto di un protocollo di immunizzazione di topi Balb/c con rotavirus di scimmia RRV atto ad ottenere lo sviluppo nell'animale di linfoblasti con specificità IgA. Finora sono stati stabilizzati e parzialmente caratterizzati, attraverso test biochimici ed immunologici, 16 distinti ibridomi secernenti IgA specifiche per RRV, sette dei quali risultano in grado di neutralizzare l'infettività virale. Per effettuarne la mappatura epitopica, uno degli anticorpi isolati, diretto verso la proteina virale VP4, è stato impiegato per selezionare un mutante di RRV neutralizzazione-resistente, il cui RNA genomico sarà successivamente sequenziato. È inoltre iniziata la vaccinazione per via parenterale di topi Balb/c con preparazioni purificate di rotavirus suino di gruppo C, ed è stata completata la messa a punto di saggi immunologici con l'obiettivo di generare anticorpi monoclonali, neutra lizzanti e non, diretti verso questo particolare ceppo virale.

Publicazioni.

- Baldassarri, L., Simpson, W.A., Donelli, G., Christensen, G.D. (1993). Variable fixation of staphylococcal slime by different histochemical fixatives. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 12: 866-868.
- Binkin, N., Scuderi, G., Novaco, F., Giovanardi, G.L., Paganelli, G., Ferrari, G., Cappelli, O., Rovaglia, L., Zilioli, F., Arnadei, V., Magliani, W., Viani, I., Riccò, D., Borrini, B., Magri, M., Alessandrini, A., Bursi, G., Barigazzi, G., Fantasia, M., Filetici, E., Salmaso, S. (1993). Egg-related *Salmonella enteritidis*, Italy 1991. *Epidemiol. Infect.*, 110: 227-237.
- Caprioli, A., Nigrelli, A., Gatti, R., Zavanella, M. (1993). Isolation of verotoxin-producing *Escherichia coli* from slaughtered pigs. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 12: 227-228.
- Caprioli, A., Nigrelli, A., GaKi, R., Zavanella, M., Blando, A.M., Minelli, F., Donelli, G. (1993). Characterization of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* isolated from pigs and cattle in northern Italy. *Vet. Rec.*, 133: 323-324.
- Caspar Shoshan, M., Fiorentini, C., Thelestam, M. (1993). Signal transduction pathways and cellular intoxication with *Clostridium difficile* toxins. *J. Cell. Biochem.*, 52: 1-9.
- Castellani Pastoris, M., Benedetti, P. (1993). *Legionella e legionellosi*. Istituto Superiore di Sanità e Assessorato alla Sanità Regione Campania. 72 p.
- Censini, S., Luzzi, I., Rappuoli, R., Covacci, A. (1993). DNA probes and the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroente. rol. Hepatol.*, 5 (Suppl. 2): S44-S45.

- Cerquetti, M., Pantosti, A., Mastrantonio, P. (1993). Epidemie ospedaliere da *Clostridium difficile*: dimostrazione di un antigene di 36 kDa comune ai ceppi isolati. *Microbiol. Med.*, 8 (2): 287-288.
- Donelli, G., Superti, F. (1993). Rotavirus. In: *Enciclopedia Medica Italiana*. Firenze, USES Edizioni Scientifiche. Vol. 4, p. 6480-6482.
- Donelli, G., Superti, F., Tinari, A., Marziano, M.L., Caione, D., Concato, C., Menichella, D. (1993). Viral childhood diarrhoea in Rome: a diagnostic and epidemiological study. *Microbiologica*, 16: 215-225.
- Fabbi, M., Magnino, S., Scanziani, E., Castellani Pastoris, M. (1993). *Legionella pneumoniae* in a calf. [Letter] *J.Infect.*, 27: 215-216.
- Falbo, V., Pace, T., Picci, L., Pizzi, E., Caprioli, A. (1993). Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding cytotoxic necrotizing factor 1 of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.*, 61 (11): 4909-4914.
- Falzano, L., Fiorentini, C., Boquet, P., Donelli, G. (1993). Interaction of *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) with cultured cells. *Cytotechnology*, 11: S56-S58.
- Falzano, L., Fiorentini, C., Donelli, G., Michel, E., Kocks, C., Cossart, P., Cabanić, L., Oswald, E., Boquet, P. (1993). Induction of phagocytic behaviour in human epithelial cells by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor type 1. *Mol. Microbiol.*, 9 (6): 1247-1254.
- Fantasia, M., Mingrone, M.G., Martini, A., Boscato, U., Crotti, D. (1993). Characterization of *Yersinia* species isolated from a kennel and from cattle and pig farms. *Vet. Rec.*, 132: 532-534.
- Fiorentini, C., Donelli, G., Nicotera, P., Thelestam, M. (1993). *Clostridium difficile* toxin A elicits Ca²⁺-independent cytotoxic effects in cultured normal rat intestinal crypt cells. *Infect. Immun.*, 61 (9): 3988-3993.
- Franzin, L., Sinicco, A., Giovannini, P., Castellani Pastoris, M. (1993). Legionella strains in six hospital water supply systems. In: *Legionella. Current status and emerging perspectives*. J.M. Barbaree, R.F. Breiman, A.P. Dufour (Eds). Washington DC., American Society for Microbiology. p. 230-231.
- Giangrande, A., Allaria, P., Torpia, R., Baldassarri, L., Gelosia, A., Donelli, G. (1993). Ultrastructure analysis of Tenckhoff chronic peritoneal catheters used in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 13 (Suppl. 2): S133-S135.
- Goldoni, P., Castellani Pastoris, M., Cattani, L., Sinibaldi, L., Orsi, N. (1993). Effect of sub-inhibitory concentrations of antibiotics on the hemolytic activity of Legionella. *J. Chemother.*, 5 (5): 293-296.
- Luzzi, I., Benedetti, I., Minelli, F., Scardellato, U., Farina, C., Goglio, A., Caprioli, A. (1993). Prevalenza di anticorpi anti-verotossina e anti-lipopoli-saccaride di *Escherichia coli* O157 nella popolazione adulta in Lombardia e Veneto. *Microbiol. Med.*, 8 (2): 350-351.
- Luzzi, I., Pezzella, C., Caprioli, A., Covacci, A., Bugnoli, M., Censini, S. (1993). Detection of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* in human faeces. [Letter]. *Lancet*, 341 (8856): 1348.
- Morelli, R., Giammanco, A., Maggio, M., Giammanco, G., Fasano, A., Lentidoro, I., Caprioli, A. (1993). Caratterizzazione di ceppi enteropatogeni di *Escherichia coli* isolati in Italia. *Microbiol. Med.*, 8 (2): 219-220.
- Scuderi, G., Filetici, E., Fantasia, M., Salmaso, S., Ferrari, G., Alessandrini, A., Binkin, N. (1993). Simultaneous infection with three different *S. enteritidis* strains in a nursing home resident. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (4): 447-449.
- Superti, F., Marziano, M.L., Tinari, A., Donelli, G. (1993). Effect of polyions on the infectivity of SA-11 rotavirus in LCC-MK2 cells. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 16 (1): 55-62.

Sottoprogetto 6: Modelli animali.

Le attività afferenti alle varie linee di ricerca del sottoprogetto sono continuate nei rispettivi settori di ricerca.

La composita articolazione del sottoprogetto non consente una valutazione globale e comparata delle varie linee di ricerca che, comunque, hanno prodotto risultati scientifici che si sono concretizzati in 8 pubblicazioni.

Si vuole qui ribadire la necessità che lo studio dei modelli animali debba essere approfondito e ulteriormente perfezionato per le importanti ricadute sia nei settori in cui il « target » è costituito direttamente dall'animale, sia nei settori in cui gli studi costituiscono prettamente modelli di patologia comparata, ma che passano inevitabilmente attraverso stadi di studio delle specie utilizzate.

Pubblicazioni.

- Cassone, A., De Bernardis, F., Pontieri, E., Carruba, G. (1993). Molecular biotyping of *Candida* in experimental and clinical studies. In: *Molecular biology and its application to medical mycology*. B. Maresca, G.S. Kobayashi, H. Yarnaguchi (Eds). Berlin, Springer Verlag. (NATO ASI Series, H69). p. 159-168.
- Ciccaglione, A.R., Rapicetta, M., Fabiano, A., Argentini, C., Silvestro, M., Giuseppetti, R., Varano, F., D'Urso, N., Dinolfo, L., Morgando, A., Bruni, R., Ponzetto, A. (1993). Chronic infection in woodchucks infected by a cloned hepatitis delta virus. *Arch. Virol.*, 8 (Suppl.): 15-21.
- De Bernardis, F., Adriani, D., Lorenzini, R., Pontieri, E., Carruba, G., Cassone, A. (1993). Filamentous growth and elevated vaginopathic potential of a « non-germinative » variant of *Candida albicans* expressing low-virulence in systemic infection. *Infect. Immun.*, 61: 1500-1508.
- De Bernardis, F., Girmenia, C., Boccanera, M., Adriani, D., Martino, P., Cassone, A. (1993). The use of a monoclonal antibody in a dot immunobinding assay for detection of a circulating mannoprotein of *Candida* spp. in neutropenic patients with invasive candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, 31: 3142-3147.
- Müller, H.M., Ranucci, L., Pozio, E., Crisanti, A. (1993). A method for collecting large quantities of *Cryptosporidium* parasites. *Parasitol. Today*, 9 (7): 261-263.
- Polonelli, L., Lorenzini, R., De Bernardis, F., Gerloni, M., Conti, S., Morace, G., Magliani, W., Chezzi, C. (1993). Idiomatic vaccination: immunoprotection mediated by antiidiomatic antibodies. *Scand. J. Immun.*, 37: 105-111.
- Ranucci, L., Müller, H.M., La Rosa, G., Reckmann, I., Gomez Morales, M.A., Spano, F., Pozio, E., Crisanti, A. (1993). Characterization and immunolocalization of a *Cryptosporidium* protein containing repeated amino-acid motifs. *Infect. Immun.*, 61 (6): 2347-2356.
- Titti, F., Koanga Mogtomo, M.L., Borsetti, A., Geraci, A., Sernicola, L., Panzini, G., Turillazzi, G.P., Baroncelli, S., Giovannetti, A., Zamarchi, R., Amadori, A., Dianzani, F., Chicco-Bianchi, L., Rossi, G.B., Verani, P. (1993). Immunization of *Macaca fascicularis* with inactivated SIV preparations: challenge with human - or monkey - derived SIV and the effects of a longer immunization schedule. *J. Med. Primatol.*, 22: 110-118.
- Zamarchi, R., Veronese, M.L., Titti, F., Geraci, A., Verani, P., Rossi, G.B., Amadori, A., Chicco-Bianchi, L. (1993). *In vitro* spontaneous production

of anti-SIV antibodies is a reliable tool in the follow-up of protection of SIV-vaccinated monkeys. *AIDS Res. Human Retroviruses*, 9 (1): 1139-1144.

Sottoprogetto 7: Tecniche diagnostiche avanzate.

Comune denominatore delle ricerche afferenti a questo sottoprogetto è lo studio e la messa a punto di nuove metodiche da applicarsi a fini diagnostici per lo studio di diversi agenti infettivi. Tutte le linee di ricerca hanno sviluppato metodiche molecolari e le hanno applicate per la diagnosi o la caratterizzazione dei diversi agenti. In particolare molte linee si sono avvalse delle enormi possibilità offerte dalla tecnica di amplificazione genica (PCR).

Nel campo delle infezioni da virus epatitici è stata studiata la presenza di marcatori virali e anticorpali dell'HCV in relazione alle diverse fasi dell'infezione (guarigione, cronicità o riacutizzazione dell'infezione) in pazienti sottoposti ad emodialisi. È in corso lo studio della variabilità virale dell'HCV e del suo possibile impatto diagnostico.

Nel campo dell'applicazione di tecniche molecolari per la classificazione tassonomica di *Leptospire* è continuato lo studio di serovar-conversioni sostenute da un riarrangiamento cromosomiale, ottenute sperimentalmente in presenza di anticorpi oligoclonali serovar-specifici.

Nel campo della diagnosi immunologica dell'idatidosi umana è stata costruita una « library » di cDNA di *Echino-coccus granulosus* allo scopo di ottenere antigeni ricombinanti, utilizzando come sonde specifiche anticorpi monoclonali precedentemente prodotti. È iniziato, inoltre, lo studio per valutare l'intervento di alcune citochine nella risposta immunitaria di pazienti affetti da idatidosi.

È stata messa a punto e ottimizzata la tecnica PCR per l'identificazione di *Pneumocystis carinii* nel liquido broncoalveolare, su espettorati indotti e su sangue di pazienti immunosoppressi. È, inoltre, iniziato uno studio mediante sequenziamento di porzioni genomiche di diversi isolati di *P. carinii*, per accertare la presenza di ceppi diversi che potrebbero comportare problemi diagnostici.

Nel campo delle infezioni da elminti è proseguito lo studio per l'isolamento di sonde molecolari specie e ceppo specifiche finalizzate al riconoscimento di diverse specie di *Trichinella*.

Con tecniche sierologiche (Western blot e ELISA) è stata caratterizzata la risposta serica verso *Taenia solium* (cisticercosi).

È proseguito lo studio del sequenziamento di regioni selezionate del genoma di differenti isolati di HIV-1 italiani. In particolare, sono state sequenziate una regione nel gene *gag/pol* codificante per la p7/p9 che, essendo poco variabile, fornisce informazioni sul sottogruppo virale al quale la variante appartiene e la regione ipervariabile V3 della gp120 che permette di valutare l'estensione della variabilità all'interno del sottotipo. È stata confermata l'appartenenza dei ceppi sequenziati al sottotipo B, la presenza di più varianti virali nei singoli pazienti ed è stato ipotizzato un maggior numero di varianti virali circolanti negli ultimi anni.

Sono proseguiti gli studi sul polimorfismo della specie *Leishmania infantum*. Elevata eterogeneità è stata evidenziata in ceppi isolati da casi di coinfezioni HIV-*Leishmania*. Sono allo studio la possibilità di utilizzare una sonda di DNA ceppospecifica per discriminare fra ceppi dermatropi e viscerotropi di *L. infantum*, l'identificazione di sequenze genomiche specifiche per i ceppi patogeni di *Entamoeba histolytica*, metodi per la diagnosi di infezione di altri protozoi (*Giardia intestinalis* e *Toxoplasma gondii*).

Nel campo dei batteri anaerobi sono proseguiti gli studi per l'allestimento di una sonda di DNA specifica per il gene responsabile della produzione di beta-lattamasi in *Bacteroides fragilis*. Ciò ha comportato la purificazione biochimica della beta-lattamasi, la determinazione della sua sequenza aminoacidica N-terminale e la costruzione di oligonucleotidi sintetici da utilizzare come sonda. Parallelamente, è stato condotto uno studio su 100 ceppi di *B. fragilis* isolati in diversi ospedali italiani per verificare l'insorgenza di nuovi tipi di beta-lattamasi.

Pubblicazioni.

- Arbaji, A.K., Grandoni, L., Gramiccia, M. (1993). Leishmanin skin test survey in a focus of high endemicity of *Leishmania major* in Jordan. *Acta Trop.*, 54: 77-79.
- Bandi, C., La Rosa, G., Bardin, M.G., Damiani, G., De Carneri, I., Pozio, E. (1993). Arbitrarily primed polymerase chain reaction of individual *Trichinella* specimens. *J. Parasitol.*, 79 (3): 437-440.
- Bandi, C., La Rosa, G., Comincini, S., Damiani, G., Pozio, E. (1993). Random amplified polymorphic DNA technique for the identification of *Trichinella* species. *Parasitology*, 107: 419-424.
- Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Hookey, J.V. (1993). Chromosomal rearrangement and serovar conversion in *Leptospira biflexa* strains. *Zentralbl. Bacteriol.*, 278: 479-499.
- Cultrera, R., Angelici, M.C., Sannella, A.R., Gramiccia, M., Gradoni, L. (1993). Utilizzazione di una sonda genomica per l'identificazione di trofozoiti di *Entamoeba histolytica* da coltura xenica. *Ig. Mod.*, 100: 240-248.
- Di Rosa, R., Mastrantonio, P. (1993). Anaerobi e infezioni ginecologiche. *Rec. Prog. Med.*, 84 (11): 794-800.
- Gradoni, L., Pizzuti, R., Di Martino, L., Gramiccia, M., Pempinello, R., Gaeta, G.B., Ferrara, M., Scotti, S., Altieri, S. (1993). The epidemiology and surveillance of visceral leishmaniasis in the Campania region of Italy. The value of zymodeme typing. *Epidemiol. Infect.*, 111: 297-306.
- Gradoni, L., Scalone, A., Gramiccia, M. (1993). HIV-*Leishmania* coinfections in Italy: serological data as an indication of the sequence of acquisition of the two infections. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 94-96.
- Greco, M., Cristiano, K., Leozappa, G., Rapietta, M., Rizzoni, G. (1993). Hepatitis C infection in children and adolescents on haemodialysis and after renal transplant. *Pediatr. Nephrol.*, 7: 424-427.
- Lai, M.E., De Virgili, S., Argioli, F., Farci, P., Mazzoleni, A.P., Lisci, V., Rapietta, M., Clemente, M.G., Nurchis, P., Arnone, M., Balestrieri, A., Cao, A. (1993). Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a longterm prospective study of post-transfusion hepatitis among thalassaemic children: comparison between first - and second - generation assay. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 16 (4): 458-464.

- Mastrantonio, P., Cardines, R., Spigaglia, P., Stefanelli, P. (1993). Meccanismi di trasferimento della resistenza agli antibiotici in *Bacteroides fragilis*. *Mi-nerva Biotechnol.*, 5 (1): 27-31.
- Matricardi, P.M., D'Amelio, R., Biselli, R., Rapicetta, M., Napoli, A., Chionne, P., Stroffolini, T. (1993). Incidence of hepatitis A virus infection among an Italian military population. *Infection*, 21 (6): 1-2.
- Ortona, L., Tamburrini, E., Mencarini, P., De Luca, A., Antinoli, A., Visconti, E., Ammassari, A., Ortona, E., Siracusano, A., Vicari, G. (1993). Diagnosi dell'infezione da *Pneumocystis carinii*: recenti progressi in relazione all'evidenziazione di sequenze nucleotidiche di *P. carinii* mediante reazione polimerasica a catena (PCR). *Ig. Mod.*, 100 (3): 274-287.
- Pozio, E., Varese, P., Gomez Morales, M.A., Croppo, G.P., Pelliccia, D., Bruschì, F. (1993). Comparison of human trichinellosis caused by *Trichinella spiralis* and by *Trichinella britovi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 48 (4): 568-575.
- Saliba, E., Saleh, N., Bisharat, Z., Oumeish, O., Khoury, S., Gramiccia, M., Gradoni, L. (1993). Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica* in Jordan. [Short report]. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 87: 633.
- Siracusano, A., Ioppolo, S., Lastilla, M., Notargiacomo, S., Ortona, E., Riganò, R. (1993). Determinazione mediante immunoblotting di anticorpi di classe IgE specifici per le subunità degli antigeni 5 e B di *Echinococcus granulosus*. *G. Mal. Infett. Parass.*, 45 (3): 286-288.
- Snyder, D.E., Zarlenga, D.S., La Rosa, G., Pozio, E. (1993). Biochemical, biological, and genetic characterization of a sylvatic isolate of *Trichinella*. *J. Parasitol.*, 79 (3): 347-352.
- Soulé, C., Guillou, J.P., Dupouy-Camet, J., Vallet, C., Pozio, E. (1993). Differentiation of *Trichinella* isolates by polymerase chain reaction. *Parasitol. Res.*, 79: 461-465.
- Stroffolini, T., D'Amelio, R., Matricardi, P.M., Chionne, P., Napoli, A., Rapicetta, M., Crateri, S., Pasquini, P. (1993). The changing epidemiology of hepatitis A in Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 25 (7): 372-374.
- Tamburrini, E., Mencarini, P., De Luca, A., Antinori, A., Visconti, E., Ammassari, A., Ortona, L., Ortona, E., Siracusano, A., Vicari, G. (1993). Simple and rapid two-step polymerase chain reaction for diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection. *J. Clin. Microbiol.*, 31 (10): 2788-2789.
- Tamburrini, E., Mencarini, P., De Luca, A., Maiuro, G., Ventura, G., Antinori, A., Ammassari, A., Visconti, E., Ortona, L., Siracusano, A., Ortona, E., Vicari, G. (1993). Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: specificity and sensitivity of polymerase chain reaction in comparison with immunofluorescence in bronchoalveolar lavage specimens. *J. Med. Microbiol.*, 38: 449-453.
- Verani, P., Buttò, S., Taddeo, B., Federico, M., Rossi, G.B. (1993). HIV variability and perspectives for a vaccine. *Vaccine*, 11 (5): 542-544.

PROGETTO PATOLOGIA NON INFETTIVA

Sottoprogetto 1: Fisiopatologia cellulare.

Il sottoprogetto ha lo scopo di utilizzare un approccio cellulare e molecolare allo studio di alcuni problemi biologici di rilevante interesse sanitario e, in particolare, di quelli che sono caratterizzati da interazioni multifattoriali tra cellula ed effettori e tra cellula e cellula.

La purificazione dei progenitori emopoietici dal sangue periferico e la messa a punto di colture in sospensione liquida che permettono la differenziazione selettiva di tali cellule verso i vari « lineages » emopoietici hanno consentito di intraprendere lo studio dei processi che regolano il differenziamento emopoietico. Utilizzando questi sistemi cellulari sono stati studiati:

1) i meccanismi cellulari e molecolari che controllano l'espressione del ricettore della transferrina durante il differenziamento emopoietico;

2) l'espressione e l'azione modulatoria delle isoferritine HeL sul processo differenziativo emopoietico.

Una seconda attività nell'ambito di questa linea è stato lo studio delle citochine che mediano l'attività dei fattori di crescita emopoietici, in pazienti tumorali sottoposti a chemioterapia a dosi elevate e a trapianto di cellule staminali autologhe. Si è potuto dimostrare che in tali pazienti si verifica, nel periodo post-trapianto, la produzione coordinata di elevati livelli di G-CSF, IL-8 e IL-6 e che tale fenomeno procede e correla strettamente con i livelli di neutrofili dei post-trapianto. Lo studio dei livelli plasmatici di lactoferrina (una proteina contenuta nelle granulazioni secondarie dei granulociti) ha fornito evidenze in accordo con la teoria secondo la quale proteine rilasciate in circolo dai neutrofili possono regolare tramite un meccanismo a « feedback » negativo la produzione di fattori, quali il G-CSF, da parte delle cellule stromali midollari endoteliali e fibroblasti. Infine in prospettiva questo studio consente anche di suggerire protocolli razionali di utilizzo dei fattori di crescita emopoietici ricombinanti, basati sulla conoscenza di

quelli che sono i meccanismi fisiologici di produzione delle citochine nella fase di aplasia post-chemioterapica.

L'effetto dei radicali liberi nei processi di invecchiamento eritrocitario ha messo in evidenza che il radicale NO induce due importanti modifiche post-traslazionali: la fosforilazione in tirosina della banda 3 e la modifica covalente NAD dipendente della gliceraldeide-3-fosfato dei drogenasi. Nel plasma, invece, il danno ossidativo è soprattutto dovuto ai radicali del carbonio nei confronti dei quali l'azione protettiva è esercitata dall'albumina in particolare in condizioni anossiche/ipossiche quando importanti difese antiossidanti come urato, ascorbato e vitamina E sono inefficaci. Varie tecniche fisiche hanno consentito di studiare la membrana cellulare. La conducibilità elettrica ha consentito di determinare la polarizzazione della superficie di linfociti umani dovuta all'effetto Maxwell Wagner. Tecniche NMR hanno consentito, mediante l'analisi statistica dei risultati con il metodo Prony, di risolvere gli spettri ^{31}P di tumori e di valutare le modifiche dei lipidi di membrana durante la crescita delle cellule Hela.

L'utilizzazione di un nuovo metodo NMR ha consentito di mettere in evidenza una fosfolipasi C specifica per la fosfatidilcolina in cellule tumorali. I risultati ottenuti dimostrano che tale enzima partecipa ad un'efficace trasduzione del segnale, in risposta a stimolazioni recettoriali da parte di ormoni e fattori di crescita. Nell'ambito dell'azione concertata CEE afferente a questa linea (Cancer and Brain Characterization and Therapy Assessment by Quantitative MRS) sono stati messi a punto nuovi protocolli per la valutazione dell'efficienza di localizzazione spaziale ottenuta con MRS. Il meccanismo di internalizzazione di tossine proteiche è stato studiato per la ricina e la sua subunità A, mettendo in evidenza come la traslocazione delle due proteine avvenga in diversi compartimenti cellulari.

Pubblicazioni.

- Baiocchi, M., Pescarmona, M., Gallina, A., Dallochio, F., Tomasi, M. (1993). Simple purification and secondary structure evaluation of Sendai virus neuraminidase water soluble fragment. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 31(2): 389-398.
- Baiocchi, G., Scambia, G., Benedetti, P., Menichella, G., Testa, U., Pierelli, L., Martucci, R., Foddai, M.L., Bizzi, B., Mancuso, S., Peschle, C. (1993). Autologous stem cell transplantation: sequential production of hematopoietic cytokines underlying granulocyte recovery. *Cancer Res.*, 53: 1297-1303.
- Bordi, F., Cametti, C., Rosi, A., Calcabrini, A. (1993). Frequency domain electrical conductivity measurements of the passive electrical properties of human lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1153: 77-88.
- Carpinelli, G., Canese, R., Proietti, E., Podo, F. (1993). MRS studies on experimental tumours treated with TNF. In: *Molecular oncology and clinical applications*. A. Cittadini, et al. (Eds). Basel, Birkhauser Verlag, p. 291-296.
- De Certaines, J.D., Larsen, V.A., Podo, F., Carpinelli, G., Briot, O., Henriksen, O. (1993). *In vivo* ^{31}P MRS of experimental tumours. *NMR Biomed.*, 6: 345-365.
- Ferretti, A., Chen, L.L., Di Vito, M., Barca, S., Tombesi, M., Cianfriglia, M., Bozzi, A., Strom, R., Podo, F. (1993). Pentose phosphate pathway altera-

- tions in multi-drug resistant leukemic T-cells: ^{31}P NMR and enzymatic studies. *Anticancer Res.*, 13: 867-872.
- Ferretti, A., Podo, F., Carpinelli, G., Chen, L.L., Borghi, P., Masella, R. (1993). Detection of neutral active phosphatidylcholine-specific phospholipase C in Friend leukemia cells before and after erythroid differentiation. *Anticancer Res.*, 13: 2309-2318.
- Fiani, M.L., Blum, J.S., Stahl, P.D. (1993). Endosomal proteolysis precedes ricin A-chain toxicity in macrophages. *Arch. Biochem. Biophys.*, 307 (2): 225-230.
- Gessani, S., Testa, U., Varano, B., Di Marzio, P., Borghi, P., Conti, L., Barberi, T., Tritarelli, E., Martucci, R., Seripa, D., Peschle, C., Belardelli, F. (1993). Enhanced production of LPS-induced cytokines during differentiation of human monocytes to macrophages. Role of LPS receptors. *J. Immunol.*, 151 (7): 3758-3766.
- Grignani, F., Ferrucci, P.F., Testa, U., Talamo, G., Fagioli, M., Alcalay, M., Mencarelli, A., Grignani, F., Peschle, C., Nicoletti, I., Pellicci, P.G. (1993). The acute promyelocytic leukemia specific PML/RAR a fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursors cells. *Cell*, 74: 423-431.
- Minetti, M., Mallozzi, C., Scorza, G., Scott, M.D., Kuypers, F.A., Lubin, B.H. (1993). Role of oxygen and carbon radicals in hemoglobin oxidation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 302(1): 233-244.
- Moser, E., Orr, J.S., Podo, F., Lendinara, L., Canese, R. (1993). Tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy and imaging. VII. Analysis of the first international data bank on *in vitro* NMR relaxation times: animal liver. *Magnetic Reson. Imaging*, 11: 865-872.
- Peschle, C., Gabbianelli, M., Testa, U., Pelosi, E., Barberi, T., Fossati, C., Valtieri, M., Leone, L. (1993). *c-Kit* ligand reactivates fetal hemoglobin synthesis in serum-free culture of stringently purified normal adult burst-forming unit-erythroid. *Blood*, 81 (2): 328-336.
- Peschle, C., Testa, U., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Montesoro, E., Sposi, N.M., Fossati, C., Camagna, A., Carè, A. (1993). Stringently purified human hematopoietic progenitors/stem cells: analysis of cellular/molecular mechanisms underlying early hematopoiesis. *Stem Cells*, 11: 356-370.
- Podo, F. (1993). NMR studies on the phosphatidylcholine cycle in tumor cells. *Acta Med. Rom.*, 31 (4): 613-625.
- Podo, F. (1993). Tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy (MRS) and imaging (MRI). In: *Advances in biomedical engineering*. J.E.W. Beneken, V. Thévenin (Eds). IOS Press. p. 304-317.
- Podo, F., Carpinelli, G., Proietti, E., Belardelli, F. (1993). ^{31}P magnetic resonance studies of cytokine-induced alterations in tumor cells transplanted into syngeneic mice. In: *Magnetic resonance in nephrourology. Clinical and experimental applications*. S. Pomer, W.E. Hull (Eds). Berlin, Springer-Verlag. p. 14-24.
- Podo, F., Orr, J.S., Bovée, W.M.M.J., De Certaines, J.D., Leibfritz, D. (1993). Tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy and imaging. I. Introduction, objectives and activities. *Magnetic Reson. Imaging*, 11: 809-815.
- Ragona, R., Guidoni, L., Viti, V., Barone, P. (1993). Processing of ^{31}P NMR signal from biological samples with Prony's method. *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 262-265.
- Soriani, M., Mazzuca, S., Quaresima, V., Minetti, M. (1993). Oxidation of desferrioxamine to nitroxide free radical by activated human neutrophils. *Free Radical Biol. Med.*, 14: 589-599.
- Testa, U., Pelosi, E., Gabbianelli, M., Fossati, C., Campisi, S., Isacchi, G., Peschle, C. (1993). Cascade transactivation of growth factor receptors in early human hematopoiesis. *Blood*, 81 (6): 1442-1456.

Testa, U., Pelosi, E., Peschle, C. (1993). The transferrin receptor. *Crit. Rev. Oncog.*, 4 (3): 241-276.

Sottoprogetto 2: Immunologia.

Il sottoprogetto, articolato in nove diverse linee di ricerca, ha prodotto vari risultati, documentati da pubblicazioni.

Progresso si è avuto nelle ricerche volte, sia alla comprensione dei fenomeni biologici associati al fenotipo MDR, sia alla soluzione di problemi applicativi alla diagnosi e terapia dei tumori. Con l'uso di anticorpi monoclonali specifici sono state definite frazioni funzionali di P-glicoproteina, nonché strutture alternative, aventi diverse funzioni nell'ambito del fenotipo MDR. Si è inoltre dimostrato che la P-glicoproteina è in grado di mediare anche composti anti-virali quali l'AZT, con importanti nuove prospettive nel campo della terapia farmacologica dell'AIDS.

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi immunologici di difesa contro i tumori e sul ruolo biologico di cellule ad attività citotossica, sono continuati gli studi sulla caratterizzazione fenotipica e funzionale di sottopopolazioni linfocitarie dotate di attività citotossica naturale, circolanti nel sangue periferico di pazienti portatori di tumori, trattati con IL-2.

Mediante tecniche di microscopia elettronica si è osservato che una componente mannoproteica ad elevato potere immunomodulante è diversamente espressa sulla superficie di *Candida albicans* in diversi stadi di crescita del microrganismo. Una piccola percentuale (2-6 per cento) di cellule NK umane a riposo sono in grado di interagire debolmente con *Candida albicans*, mentre il 30 per cento delle cellule LAK interagisce fortemente ed estesamente con il fungo e, in particolare, con la superficie dei tubi germinativi. Utilizzando la spettroscopia di ¹H NMR, è stato possibile dimostrare che la membrana di cellule NK è permissiva rispetto all'ingresso di HIV-1, nonostante l'assenza del recettore CD4.

Nell'ambito di ricerche volte allo studio dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria, con l'uso di nuove metodiche *in vitro* è stato possibile valutare la fine specificità della risposta anticorpale indotta da antigeni di *C. albicans* e dimostrare il ruolo regolatorio di γ -interferone nell'induzione, amplificazione e mantenimento di una risposta anticorpale specifica. Sono continuati gli studi sull'autoreattività, sia in individui a rischio per infezione HIV, sia in soggetti affetti da idatidosi, con diversa reattività sierologica, con il metodo della « Limiting dilution analysis » (LDA). I risultati ottenuti dimostrano che fenomeni autoreattivi sono coinvolti in entrambe le patologie.

Nell'ambito dell'allergologia è continuata la caratterizzazione dell'allergene maggiore di polline di *Cupressus arizona* e se ne è iniziata la purificazione; si è iniziata un'attività finalizzata al clonaggio dell'allergene maggiore di *Parietaria judaica* ed è stato ampliato il pannello di cloni T umani specifici per epitopi allergenici di *P. judaica* nonché la loro caratterizzazione.

Sono continuate le indagini sull'epidemia di epatite A verificatasi in emofilici trasfusi con Fattori VIII trattati con solventi/detergenti. In

relazione al problema della sicurezza degli emoderivati, è stata fatta una ricerca di anticorpi anti-HCV in diversi lotti di Ig antitetaniche. Mentre il 93 per cento delle preparazioni del 1992 si è dimostrato totalmente negativo, il rimanente 8 per cento presentava solo anticorpi diretti contro antigeni di II generazione.

Nell'ambito dello studio dell'invecchiamento cellulare, è continuata la ricerca sugli eritrociti di soggetti affetti da morbo di Alzheimer, valutando sia lo stato della banda 3, sia la presenza di autoanticorpi.

Pubblicazioni.

- Carini, C., Pini, C., Di Felice, G., Fattorossi, A., Fratazzi, C. (1993). CD23/FC ϵ RII expression on phytohemagglutinin-A-or phorbol-¹²myristate-¹³acetate Ca²⁺ activated human tonsil T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 101: 31-38.
- Cassone, A., De Bernardis, F., Adriani, D., Molinari, A., Stringaro, A., Arancia, G. (1993). Modulation of antigen expression associated with hyphal morphogenesis in experimental candidal vaginitis. In: Multinational congress on electron microscopy. Parma, September 13-17, 1993. *Microscopia Elettronica*, 14 (2; Suppl.): 453-454.
- De Cesare, F., Pini, C., Di Felice, G., Caiaffa, M.F., Macchia, L., Tursi, A., Tinguino, R., Palumbo, S., Sallusto, F., Federico, R. (1993). Purification and fine characterization of a major allergen from *Olea europaea* pollen extract. *Allergy*, 48: 248-254.
- D'Amelio, R., Stroffolini, T., Wirz, M., Biselli, R., Matricardi, P.M., Gentili, G., Collotti, C., Pasquini, P. (1993). Tetanus immunity among Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children. *Vaccine*, 11 (9): 935-936.
- Famularo, G., D'Ambrosio, A., Quintieri, F., Di Giovanni, S., Parzanese, I., Pizzuto, F., Giacomelli, R., Pugliese, O., Tonietti, G. (1992; pubblicato nel 1993). Natural killer cell frequency and function in patients with monoclonal gammopathies. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 37: 99-109.
- Ferretti, A., Chen, L.L., DiVito, M., Barca, S., Tombesi, M., Cianfriglia, M., Bozzi, A., Strom, R., Podo, F. (1993). Pentose phosphate pathway in multi-drug resistant leukemic T-cells: ³¹P NMR and enzymatic studies. *Anticancer Res.*, 13: 867-872.
- Gabriele, L., Proietti, E., Greco, G., Venditti, M., Schirmacher, V., von Hoegen, P., Testa, U., Gresser, I., Cianfriglia, M., Belardelli, F. (1993). Isolation and characterization of a metastatic Eb-like tumor variant highly responsive to interleukin (IL)-2 and to combination cytokine therapy with IL-2/L-1 β and IL-1 β /interferon- α/β . *Invasion and Metastasis*, 13: 147-162.
- Gentili, G., D'Amelio, R., Wirz, M., Matricardi, P.M., Nisini, R., Collotti, C., Pasquini, P., Stroffolini, T. (1993). Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. *Infection*, 21 (2): 80-82.
- Giacomini, E., Boccanera, M., Giordani, L., Cassone, A., Luzzati, A. (1993). Induction of antibody forming cells with specificity for *Candida albicans* mannoproteins in cultures of human peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol. Methods*, 164: 203-211.
- Giuliani, A., Marini, S., Ferroni, L., Condò, S.G., Ramacci, M.T., Giardina, B. (1993). Anion exchange protein (band 3) in human erythrocytes characterized by different abnormalities. *Clin. Chim. Acta*, 220: 211-217.

- Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Grossi, C.E., Arancia, G. (1993). Role of adhesion molecules in the mechanism of non-MHC (Major Histocompatibility Complex) restricted cell-mediated cytotoxicity. *Scanning Microsc.*, 7 (1): 323-332.
- Molinari, A., Gomez, M.J., Crateri, P., Torosantucci, A., Cassone, A., Arancia, G. (1993). Differential cell surface expression of mannoprotein epitopes in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *Eur. J. Cell Biol.*, 60: 146-153.
- Molinari, A., Stringaro, A., Crateri, P., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Gomez, M.J., Torosantucci, A., Cassone, A., Arancia, G. (1993). Interaction of natural killer-lymphokine activated killer cells with the human pathogenic microorganism *Candida albicans*. In: Multinational congress on electron microscopy. Parma, September 13-17, 1993. *Microscopia Elettronica*, 14 (2; Suppl.): 451-452.
- Pini, C., Di Felice, G. (1993). EEC directives for all ergenic extracts. In: *Proceedings of the 3rd international conference on pharmacopoeias and quality control of drugs*. Rome, November 4-6, 1992. Italian Pharmacopoeia Commission General Secretariat (Ed.). Bologna, Editrice Compositori. p. 225-230.
- Pini, C., Di Felice, G. (1993). Osservazioni sulla standardizzazione dei dosaggi di IgE specifiche. In: Atti del 25° Congresso nazionale della società italiana di biochimica clinica, SIBioC '93. Torino, 28 settembre-1 ottobre 1993. *Biochim. Chn.*, 17 (Suppl. 1/9): 48-50.
- Pozzi, D., Lisi, A., De Ros, I., Ferroni, L., Giuliani, A., Ravagnan, G., Grimaldi, S. (1993). Use of octadecylrhodamine fluorescence dequenching to study vesicular stomatitis virus fusion with human aged red blood cells. *Photochem. Photobiol.*, 57 (3): 426-430.
- Quintieri, F., D'Ambrosio, A., Famularo, G., Cordiali Fei, P., Tonietti, G., Pugliese, O. (1993). Limiting dilution analysis of peripheral autoreactivity in systemic sclerosis. *Fund. Clin. Immunol.*, 1(4): 151-157.
- Sallusto, F., Quintieri, F., Pugliese, O., Reale, G., Pini, C., Di Felice, G. (1993). T-cell and antibody response to *Parietaria judaica* allergenic fractions in atopic and non-atopic individuals. *Allergy*, 48: 37-44.
- Savarese, A., Nuti, M., Botti, C., Cianfriglia, M., Vecchione, A., Zupi, G. (1993). Sample preparation for bivariate flow-cytometry analysis on breast tumor specimens. *Anal. Quant. Cytol. Hystol.*, 15 (1): 39-49.

Sottoprogetto 3: Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo.

Il sottoprogetto si articola in una serie di programmi che ha come denominatore comune lo studio delle basi biochimiche e molecolari di alcune malattie congenite o geneticamente determinate.

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi di regolazione della sintesi dell'emoglobina, è proseguito lo studio sulla riattivazione della sintesi dell'emoglobina fetale (HbF) in età adulta. In particolare, è stato approfondito il ruolo del ligando del protooncogene « c-kit », che induce una riattivazione dose-dipendente della HbF in eritroblasti adulti maturati in colture clonogenetiche o in sospensione liquida di progenitori eritroidi altamente purificati. L'induzione è potenziata da due fattori di crescita multilinee (IL-3 e GM-CSF).

Gli studi sulle basi molecolari delle talassemie sono stati mirati alla caratterizzazione dei difetti molecolari nell'area di Roma allo

scopo di determinare il numero e il tipo di alleli come prerequisito per l'impostazione di programmi di prevenzione.

Lo studio condotto su soggetti con morbo di Cooley e talassemia intermedia ha messo in evidenza la presenza di nove mutazioni, già descritte nell'area mediterranea, con una inconsueta alta frequenza dell'allele IVSII-745 nei pazienti dell'area sud-est del Lazio.

Nell'ambito delle indagini sulla malattia celiaca, è stato dimostrato che il metilpirrolidone chitosano lega la frazione peptidica tossica, responsabile della patologia, ed è in grado di proteggere le cellule K562(S) dall'azione dei peptidi tossici. È stato inoltre studiato un nuovo modello sperimentale per l'identificazione di peptidi prolammici tossici.

Nell'ambito degli studi sulla struttura e regolazione di geni codificanti per fattori di coagulazione, è stato messo a punto, mediante il vettore retrovirale N2, un sistema di trasduzione genica ad alta efficienza in cellule progenitrici eritroidi. Un'altra serie di studi ha riguardato la capacità del virus HIV di infettare cellule progenitrici ematopoietiche; la capacità infettante è stata valutata a differenti stadi differenziativi ed è risultata del 20 per cento nelle colonie che danno origine a BFU-E e CFU-GM; l'infezione non sembra inibire la crescita e il differenziamento cellulare. È stata anche valutata la capacità di infezione e di replicazione del virus dell'epatite C in epatociti fetali. Il sistema si è dimostrato in grado di supportare l'infezione, la replicazione e di produrre particelle infettive. Infine, partendo da progenitori purificati di sangue periferico, si è potuto amplificare la popolazione megacariocitica in presenza di varie citochine e ricavare una curva di espressione dei marcatori di membrana di questo « lineage » cellulare. È stata anche dimostrata la presenza di trascritti del gene von Willebrand in stadi maturativi molto precoci.

Infine, per quanto riguarda i meccanismi di emolisi nei difetti di membrana del globulo rosso, sono stati caratterizzati alcuni difetti molecolari che determinano l'espressione fenotipica della sferocitosi ereditaria. Nei pazienti esaminati sono stati messi in evidenza sia il deficit di anchirina, sia deficit quantitativi di spettrina, sia alterazioni della banda 3: questi difetti sono stati correlati alla severità delle manifestazioni cliniche. È stata inoltre valutata *in vitro* l'entità del danno ossidativo, dopo trattamento con t-BHP, studiando alcuni parametri particolarmente significativi. Si è dimostrato che gli effetti dell'agente ossidante sono differenti nel deficit di anchirinae di spettrina; i risultati ottenuti sono in accordo con i dati ultrastrutturali osservati nelle due alterazioni molecolari e indicano che l'ossidante agisce su differenti « target » cellulari.

Pubblicazioni.

- De Vincenzi, M., De Ritis, G., Dessì, M.R. (1993). *In vitro* systems for the study of cereal proteins toxic in coeliac disease. *ATLA*, 21 (1): 43-48.
- De Vincenzi, M., Dessì, M.R., Muzzarelli, R.A.A. (1993). Separation of coeliac-active peptides from bread wheat with the aid of methylpyrrolidinone chitosan. *Carbohydr. Polym.*, 21 (4): 295-298.

- De Vincenzi, M., Mancini, E., Dessi, M.R. (1993). Valutazione della sicurezza d'uso inerente l'impiego di microorganismi nell'industria ali mentare. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 22 (4): 493-498.
- Flavouring substances and natural sources of flavourings. Volume I. Chemically-defined flavouring substances. (1992; pubblicato nel 1993). Council of Europe. Strasbourg, Maisonneuve. 614 p. [Per l'Istituto superiore di sanità ha collaborato M. De Vincenzi].
- Malorni, W., Iosi, F., Donelli, G., Caprari, P., Salvati, A.M., Cianciulli, P. (1993). A new striking morphologic feature for the human erythrocyte in hereditary spherocytosis: the blebbing pattern [Letter]. *Blood*, 81: 2821-2822.
- Peschle, C., Gabbianelli, M., Testa, U., Pelosi, E., Barberi, T., Fossati, C., Valtieri, M., Leone, L. (1993). *c-kit* ligand reactivates fetal hemoglobin synthesis in serum-free culture of stringently purified normal adult burst-forming unit-erythroid. *Blood*, 81 (2): 328-336.

Sottoprogetto 4: Malattie cardiovascolari e degenerative.

I notevoli cambiamenti sopravvenuti negli ultimi decenni nella distribuzione per classi di età della popolazione italiana, causati da riduzione della natalità e da aumentata aspettativa di vita, pongono notevoli problemi sociali e sanitari. Non vi è dubbio infatti che il mutato assetto demografico, unitamente all'aumento dei consumi alimentari, dello stress e dell'inquinamento ambientale, sono alla base della rilevante incidenza di malattie degenerative a carico dei sistemi cardio circolatorio, nervoso ed endocrino, oggetto d'interesse delle linee di ricerca afferenti a questo sottoprogetto. Tutte le linee di ricerca avviate sono proseguite secondo le impostazioni programmatiche iniziali con i piccoli aggiustamenti dettati dalle acquisizioni sperimentali in atto. Tutte queste linee, anche se non concluse, hanno portato ad interessanti acquisizioni nel settore di grande attualità del mantenimento dello stato di salute nel corso dell'invecchiamento.

Le due linee focalizzate sul versante cardiocircolatorio hanno dimostrato che:

1) i livelli epatici di taurina, determinati sia dalla biosintesi che dalla dieta, influenzano, nei modelli animali e probabilmente anche nell'uomo, il metabolismo epatico dei lipidi e, di conseguenza, i livelli plasmatici di colesterolo;

2) l'aumento età-correlato del colesterolo plasmatico, dettagliatamente descritto nel ratto Wistar, ma analogo a quanto osservato nell'uomo, sembra legato ad un diminuito catabolismo del colesterolo lipoproteico piuttosto che ad un'aumentata sintesi di colesterolo;

3) i soggetti che hanno sofferto di infarto precoce del miocardio sono caratterizzati, rispetto a controlli di soggetti sani, da particolari polimorfismi genetici del DNA che codifica l'apolipoproteina B, così come ora confermato da ulteriori prove con nuovi enzimi di restrizione, e l'amplificazione PCR del DNA estratto da linfociti.

Quest'ultimo studio è stato arricchito da prove preliminari sul DNA mitocondriale e sul DNA che codifica l'apolipoproteina E quali indici di rischio per gravi patologie degenerative.

Le due linee di ricerca connesse allo studio di alterazioni patologiche del sistema nervoso hanno focalizzato gravi patologie demielinizzanti. In particolare, per l'encefalite allergica sperimentale cronica, per l'adreno-leucodistrofia e per il processo di mielinizzazione del sistema nervoso centrale in fase di accrescimento, è stato osservato un effetto negativo di diete arricchite in acidi grassi poliinsaturi, probabilmente legati alla suscettibilità all'ossidazione di questa componente lipidica.

Ciò apre interessanti prospettive nella valutazione del ruolo di sostanze antiossidanti, naturali e sintetiche.

Per ultimo, le due linee di ricerca relative all'alterazione della funzione endocrina evidenziano che:

1) in un modello sperimentale di ratto diabetico per pancreatomiopia parziale la concentrazione dell'insulina somministrata influenza il metabolismo epatico del glucosio nonché l'attività tirosinchinasi del recettore dell'insulina, aprendo nuove prospettive nella comprensione dei meccanismi delle ipoglicemie;

2) vi è una correlazione significativa tra l'aumento della concentrazione piastrinica della noradrenalina e l'età dei soggetti studiati;

3) la determinazione dei livelli plasmatici di acido omovanillico, attraverso una procedura originale qui sviluppata, offre un valido mezzo per la diagnosi pre-natale di neoplasie nervose secernenti.

Pubblicazioni.

- Blandini, F., Melzi D'Eril, G.V., Sances, G., Lucarelli, C., Herborg, C., Martignoni, E. (1993). Simultaneous assay of platelet and plasma catecholamines by HPLC with coulometric detection. *Chromatographia*, 36: 164-166.
- Bravo, E., Cantafora, A., Guldur, T., Mindham, M.A., Mayes, P.A., Botham, K.M. (1993). The utilisation of esterified and unesterified cholesterol derived from chylomicron remnants and high density lipoprotein for bile acid synthesis. *Biochem. Soc. Trans.*, 21: 459S.
- Bravo, E., Rivabene, R., Castellano, F., Yan, C.C., Cantafora, A., Trentalance, A. (1993). Effects of cholesterol uptake from high-density lipoprotein on bile secretion and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity in perfused rat liver. *Metabolism*, 42 (5): 609-614.
- Cantafora, A., Bravo, E., Yan, C.C. (1993). Characterization of lipoprotein fractions isolated from plasma of male Wistar rats by gradient ultracentrifugation (43639). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 204: 90-96.
- Cantafora, A., Masella, R., Pignatelli, E., Verna, R. (1993). Age-related changes in blood and in liver lipids of male Wistar rats. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 16: 249-262.
- Confaloni, A., Avellino, C., Malvezzi Campeggi, L., Salvati, S. (1993). Accelerated myelinogenesis induced by dietary lipids in rats. *Dev. Neurosci.*, 15: 94-99.
- Leonetti, F., Iozzo, P., Giaccari, A., Sbraccia, P., Buongiorno, A., Tamburrano, G., Andreani, D. (1993). Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma. *J. Endocrinol. Invest.*, 16: 875-880.
- Malorni, W., Masella, R., Santini, M.T., Iosi, F., Samoggia, P., Cantafora, A., Merrell, D., Peterson, S.W. (1993). Human erythrocyte insulin receptor processing is affected by the oxidizing agent menadione. *Exp. Cell. Res.*, 206: 195-203.

- Salvati, S., Malvezzi Campeggi, L., Corcos Benedetti, P., Di Felice, M., Gentile, V., Nardini, M., Tomassi, G. (1993). Effects of dietary oils on fatty acid composition and lipid peroxidation of brain membranes (myelin and synaptosomes) in rats. *J. Nutr. Biochem.*, 4: 346-350.
- Salvati, S., Malvezzi Campeggi, L., Sorcini, M., Olivieri, A., Di Biase, A. (1993). Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on membranes of adult rat brain. *Lipids*, 28 (12): 1075-1078.
- Sbraccia, P., D'Adamo, M., Giaccari, A., Buongiorno, A., Tamburrano, G. (1993). Regulation of the insulin receptor tyrosine kinase by hypoglicemia. In: *5. International symposium on insulin receptor and insulin action*. Munich, May 4-7, 1993. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 101 (Suppl.2): 192-193.
- Yan, C.C., Bravo, E., Cantafora, A. (1993). Effect of taurine levels on liver lipid metabolism: an *in vivo* study in the rat (43516). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 202: 88-96.

Sottoprogetto 5: Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo.

In quest'ultimo decennio, lo studio delle basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo ha ottenuto importanti avanzamenti grazie a due grossi filoni di ricerca: lo studio del coinvolgimento degli oncogeni cellulari nelle neoplasie e l'analisi del ruolo morfogenetico degli omeogeni.

Le quattro linee di ricerca afferenti al sottoprogetto si sono ispirate a questi due filoni, concentrandosi:

- a) sullo studio del ruolo funzionale degli oncogeni cellulari e degli omeogeni nell'ematolinfopoiesi e nello sviluppo embrionale-fetale umano;
- b) sull'analisi del potere tumorigenico di cellule eritroleucemiche modificate geneticamente.

In particolare, gli studi sulle basi molecolari dello sviluppo hanno consentito osservazioni innovative sul ruolo degli omeogeni del « cluster » HOXB in tre diversi modelli sperimentali:

- 1) nella proliferazione dei linfociti T attivati;
- 2) nelle cellule NK attivate con IL-2/IL-1 β ;
- 3) nei progenitori ematopoietici purificati e indotti a differenziazione verso il « lineage » granulomacrogagico o eritroide.

Gli studi sul ruolo dei protooncogeni nell'ematopoiesi e nello sviluppo ontogenetico umano sono stati concentrati sull'espressione del protooncogene « c-fes » durante l'embriogenesi umana e murina e hanno evidenziato un'attività trascrizionale in vari tessuti (midollo spinale, cartilagini, epiteli e cute), a differenza di quanto avviene nell'adulto in cui l'espressione di questo gene è ristretta alle cellule del compartimento ematopoietico dove risulta essere costantemente espresso durante il differenziamento granulo-macrogagico e gradualmente ridotto in quello eritroide.

Nell'ambito delle ricerche sulla caratterizzazione biologico-molecolare di varianti metastatizzanti di cellule eritroleucemiche di Friend (FLC) sono stati svolti studi molto interessanti sul potere tumorigenico di cellule eritroleucemiche di Friend modificate geneticamente per la

produzione di IFN: è stata evidenziata una correlazione inversa tra produzione di IFN e potere tumorigenico delle FLC ed è stata analizzata la modalità di rigetto delle cellule tumorali.

Gli studi sui modelli embrionali umani e murini *in vitro* mediante sviluppo e differenziamento ematopoietico nel fegato e in linee embrionali staminali totipotenti hanno recentemente permesso di mettere a punto una procedura per isolare una frazione pura di membrane caveolari in cui è presente un'alta concentrazione di molecole biologiche molto importanti, tra le quali quelle che regolano i segnali di trasduzione cellulare. L'estensione del sistema di purificazione a qualsiasi tessuto o organo e la microsequenza delle proteine che costituiscono gli organelli caveolari rappresentano un ottimo strumento per l'isolamento e la caratterizzazione di proteine essenziali alla funzione specifica di cellule e organi.

Pubblicazioni.

- Ferrantini, M., Proietti, E., Santodonato, L., Gabriele, L., Peretti, M., Plavec, I., Meyer, F., Kaido, T., Gresser, I., Belardelli, F. (1993). α_1 - Interferon gene transfer into metastatic Friend leukemia cells abrogated tumorigenicity in immunocompetent mice: antitumor therapy by means of interferon-producing cells. *Cancer Res.*, 53: 1107-1112.
- Lisanti, M.P., Tang, Z.L., Sargiacomo, M. (1993). Caveolin forms a hetero-oligomeric protein complex that interacts with an apical GPI-linked protein: implications for the biogenesis of caveolae. *J. Cell Biol.*, 123 (3): 595-604.
- Sargiacomo, M., Sudol, M., Tang, Z.L., Lisanti, M.P. (1993). Signal transducing molecules and glycosyl-phosphatidylinositol-linked proteins form a caveolin-rich insoluble complex in MDCK cells. *J. Cell Biol.*, 122 (4): 789-807.

Sottoprogetto 6: Meccanismo di azione di agenti con attività antitumorale.

Le linee di ricerca coinvolte nel sottoprogetto hanno prodotto informazioni di rilevante interesse sui meccanismi di azione di diversi agenti ad attività antitumorale, con particolare riferimento a:

- 1) agenti chemioterapici (adriamicina, daunomicina);
- 2) agenti ad attività differenziativa (N-metilformamide, acido retinoico, vitamina D3);
- 3) citochine o altri « biological response modifiers »;
- 4) oligonucleotidi antisense.

Nell'ambito della linea sull'interazione tra agenti antitumorali e strutture subcellulari sono continuati gli studi sul meccanismo di azione di agenti chemioterapici in modelli cellulari *in vitro*, soprattutto utilizzando metodiche ultra-strutturali e spettroscopiche. Gli approcci metodologici, precedentemente utilizzati in studi con l'adriamicina (ADR), sono stati estesi a molecole della stessa famiglia, quali la daunomicina e la epidoxorubicina, evidenziando le diverse modalità di interazione tra i vari farmaci. Diversi « pattern » di localizzazione in-

tracellulare di tali agenti antitumorali sono stati messi in correlazione con differenze nei meccanismi di efflusso del farmaco stesso in modelli cellulari *in vitro*. Sono proseguiti gli studi sul meccanismo di azione di N-metilformamide (NMF) e sugli effetti della combinazione di tale sostanza con agenti antitumorali di diversa natura, quali ipertermiae ADR. Tali studi hanno confermato l'effetto potenziante di NMF sull'azione citotossica degli agenti antitumorali, sottolineando l'importanza potenziale di modificazioni dell'apparato microtubulare della cellula nell'inibizione dei meccanismi di efflusso del farmaco stesso. Inoltre, nell'ambito di strategie miranti al superamento della farmacoresistenza, sono stati studiati gli effetti di sostanze ad attività chemiosensibilizzante, quali la lonidamina (LND), in associazione con ADR, in cellule resistenti all'agente chemioterapico stesso, evidenziando alterazioni nell'accumulo intracellulare di ADR e nell'incremento della sua azione citotossica.

Le ricerche relative alla linea sul ruolo del citoscheletro e della membrana nel meccanismo di morte cellulare indotto da agenti fisici, chimici e biologici hanno riguardato la messa a punto di ulteriori modelli *in vitro* per lo studio dei fenomeni di sofferenza cellulare e morte per necrosi o apoptosi, a seguito di trattamenti con radiazioni, agenti ossidanti o citochine, quali il TNF-alfa. Sono stati condotti studi su:

a) il ruolo della membrana plasmatica e del citoscheletro nel meccanismo di morte cellulare indotta da agenti ossidanti o da campi magnetici a bassissima frequenza;

b) effetti dello stress ossidativo sulla regolazione di espressione di recettori di membrana, quali il recettore per la transferrina;

c) alterazioni dell'espressione dell'antigene CD4 in cellule mononucleari umane U937 durante il processo di apoptosi indotta e analisi delle modulazioni del processo stesso mediante l'uso di agenti antiossidanti in cellule non infette o cronicamente infette con HIV-1.

Il complesso di questi studi ha prodotto informazioni di base sulle modificazioni morfologiche e sui « target » subcellulari coinvolti nei diversi processi di sofferenza e morte cellulare indotta. Tali studi rappresentano un riferimento importante per la definizione di nuove strategie di controllo e regolazione dei fenomeni di morte cellulare.

Gli studi relativi alla linea sui meccanismi dell'azione antitumorale di interferon e di altre citochine in modelli di tumori murini e umani hanno prodotto nuove informazioni sui meccanismi d'azione di interferon (IFN) e interleuchine (IL-1 e IL-2) in modelli sperimentali *in vivo* di tumori murini metastatizzanti trapiantabili in ospiti singtonici.

La continuazione degli studi sui meccanismi di azione di IFN nel modello tumorale delle cellule eritroleucemiche di Friend (FLC) ha portato ad evidenziare l'importanza di interazioni tra cellule tumorali, linfociti T e IFN-alfa/beta nel determinare una risposta antitumorale e antimetastatica potente e duratura alla terapia con IFN. Le ricerche sugli effetti antitumorali di terapie combinate di IFN alfa/beta e IL-1 o di IL-1 e IL-2 hanno rivelato non solo il sinergismo antitumorale di

determinate associazioni, ma anche l'importanza dell'attivazione di determinate sottopopolazioni di linfociti T CD4⁺ o CD8⁺ nella soppressione della crescita metastatica indotta dal trattamento con citochine in modelli di tumori FLC o di linfomi metastatizzanti (Eb o ESb) trapiantati in topi DBA/2. n complesso di questi studi in modelli *in vivo* continua a rappresentare, pertanto, un livello di sperimentazione pre-clinica per l'uso di citochine in terapie antitumorali e un contributo rilevante per la definizione di terapie più mirate con citochine in oncologia clinica.

Infine, per quanto riguarda la linea su c-myb e c-abl: inibizione da oligodesossinucleotidi antisense (anti-RNA) della proliferazione emopoietica normale e neoplastica, *in vitro* e *in vivo*, è stato studiato, mediante la tecnologia degli oligomeri antisense, il ruolo svolto da numerosi geni sulla proliferazione/differenziazione ematopoietica. Infatti, il perfezionamento e la semplificazione delle tecniche di purificazione delle cellule staminali/progenitori e la messa a punto di metodiche di valutazione delle cellule staminali stesse come colture a lungo termine ha permesso di caratterizzare in modo ancora più fine la modulazione dell'espressione genica nei processi di maturazione delle cellule progenitrici ematopoietiche e di definire il ruolo di determinati geni in tali processi. Le ricerche, inizialmente concentrate sul gene c-myb, sono state estese ad altri oncogeni, quali c-myc e c-fes e a fattori trascrizionali quali GATA-1, GATA-2, NF-2, SCL o geni omeobox.

Ad esempio, tali studi hanno permesso di evidenziare che i geni GATA-1, GATA-2, NF-2 e SCL svolgono funzioni determinanti nel processo differenziativo eritroide. Di contro, il gene c-fes risulta svolgere un ruolo fondamentale nel « pattern » di differenziamento granulomonocitario di progenitori ematopoietici del sangue periferico umano. Il complesso di questi studi rappresenta un prerequisito e un « background » rilevante per studi miranti ad un'inibizione selettiva della proliferazione di cellule tumorali mediante anti-RNA specifici in modelli *in vitro* e *in vivo*. Sono stati altresì sviluppati gli studi sugli effetti di sostanze ad attività differenziativa di rilevante interesse oncologico, quali l'acido retinoico (abrogazione di colonie eritroidi a favore di colonie granulocitiche, su progenitori del sangue periferico) o vitamina D3 e TGF-beta (descrizione di un sinergismo di effetto differenziativo in senso macrofagico in linee di cellule tumorali umane). Questi studi possono contribuire a delucidare i meccanismi di azione di agenti ad attività differenziativa e potenzialità e limiti di uso in terapia.

La sperimentazione svolta nell'ambito del sottoprogetto mostra pertanto un rilevante livello di produzione scientifica. Un'interazione maggiore tra gruppi partecipanti ed una integrazione con metodologie complementari può certamente portare non solo al consolidamento delle conoscenze acquisite ma anche all'avvio di ulteriori indirizzi di ricerca in aree emergenti dell'oncologia sperimentale (quali ad esempio: basi della sensibilità o resistenza a chemioterapici, immunoterapia e terapia genica dei tumori, terapie combinate, sviluppo di modelli preclinici), producendo risultati di crescente rilevanza sui meccanismi di azione di agenti ad attività antitumorale e contribuendo, quindi, alla definizione di nuove e più mirate strategie di controllo della crescita neoplastica.

Pubblicazioni.

- Gabriele, L., Proietti, E., Greco, G., Venditti, M., Gresser, I., Shirrmacher, V., von Hoegen, P., Testa, U., Modesti, A., Cianfriglia, M., Belardelli, F. (1993). Isolation and characterization of a metastatic Eb-like tumor variant highly responsive to interleukin (IL)-2 and to combination cytokine therapy with IL-2/IL-1 β and IL-1 β /interferon- α / β). *Invasion Metastasis*, 13: 147-162.
- Garaci, E., Pica, F., Mastino, A., Palamara, A.T., Belardelli, F., Favalli, C. (1993). Antitumor effect of thymosin α 1/interleukin-2 or thymosin α 1/interferon α , β following cyclophosphamide in mice injected with highly metastatic Friend erythroleukemia cells. *J. Immunotherapy*, 13 (1): 7-17.
- Iosi, F., Santini, M.T., Malorni, W. (1993). Membrane and cytoskeleton are intracellular targets of rhein in A431 cells. *Anticancer Res.*, 13: 545-554.
- Kaido, T., Gresser, I., Maury, C., Maunoury, M.T., Vignaux, F., Belardelli, F. (1993). Sensitized T lymphocytes render DBA/2 beige mice responsive to IFN α / β therapy of Friend erythroleukemia visceral metastases. *Int. J. Cancer*, 54: 475-481.
- Malorni, W., Donelli, G. (1993). Free radicals in human pathology: morphological analyses and subcellular targets. In: *Multinational congress of electron microscopy*. Parma, September 13-17, 1993. *Microscopia Elettronica*, 14 (2; Suppl.): 503-506.
- Malorni, W., Iosi, F., Donelli, G., Caprari, P., Salvati, A.M., Cianciulli, P. (1993). A new, striking morphologic feature for the human erythrocyte in hereditary spherocytosis: the blebbing pattern. [Letter]. *Blood*, 81: 2821-2822.
- Malorni, W., Iosi, F., Santini, M.T., Rivabene, R., Testa, U. (1993). Oxidative stress and transferrin receptor recycling. *Cytotechnology*, 11: S53-S55.
- Malorni, W., Iosi, F., Santini, M.T., Testa, U. (1993). Menadione-induced oxidative stress leads to a rapid down-modulation of transferrin receptor recycling. *J. Cell Sci.*, 106: 309-318.
- Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Grossi, C.E., Arancia, G. (1993). Role of adhesion molecules in the mechanism of non-MHC (major histocompatibility complex) restricted cell-mediated cytotoxicity. *Scanning Electron Microsc.*, 7 (1): 323-332.
- Malorni, W., Mascella, R., Santini, M.T., Iosi, F., Samoggia, P., Cantafora, A., Merrel, D., Peterson, S.W. (1993). Human erythrocyte insulin receptor processing is affected by the oxidizing agent menadione. *Exp. Cell Res.*, 206: 195-203.
- Malorni, W., Paradisi, S., Iosi, F., Santini, M.T. (1993). Two different pathways for necrotic cell death induced by free radicals. *Cell Biol. Toxicol.*, 9 (2): 119-130.
- Malorni, W., Rivabene, R., Santini M.T., Donelli, G. (1993). N-acetylcysteine inhibits apoptosis and decreases viral particles in HIV-chronically infected U937 cells. *FEBS Lett.*, 327 (1): 75-78.
- Malorni, W., Rivabene, R., Santini, M.T., Paradisi, S., Iosi, F., Donelli, G. (1993). Down-modulation of CD4 antigen during programmed cell death in U937 cells. *FEBS Lett.*, 336 (2): 335-339.
- Meschini, S., Calcabrini, A., Matarrese, P., Marcocci, L., Pietrangeli, P., Candiolo, A., Malorni, W. (1993). Modulation of the cell response to hyperthermia by membrane perturbing agents. In: *Molecular oncology and clinical applications*. A. Cittadini, et al. (Eds). Basel, Birkhauser Verlag. p. 285-290.
- Paradisi, S., Donelli, G., Santini, M.T., Straface, E., Malorni, W. (1993). A 50-Hz sinusoidal magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes. *Bioelectromagnetics*, 14: 247-255.

- Peschle, C., Gabbianelli, M., Testa, U., Pelosi, E., Barberi, T., Fossati, C., Valtieri, M., Leone, L. (1993). *c-kit* ligand reactivates fetal hemoglobin synthesis in serum-free culture of stringently purified normal adult burst-forming unit-erythroid. *Blood*, 81 (2): 328-336.
- Peschle, C., Testa, U., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Montesoro, E., Sposi, N.M., Fossati, C., Camagna, A., Carè, A. (1993). Stringently purified human hematopoietic progenitors/stem cells: analysis of cellular/molecular mechanisms underlying early hematopoiesis. *Stem Cells*, 11 (5): 356-370.
- Podo, F., Carpinelli, G., Proietti, E., Belardelli, F. (1993). ³¹P NMR studies of cytokine-induced alterations in tumor cells transplanted into syngeneic mice. In: *Magnetic resonance in nephrourology. Clinical and experimental applications*. S. Pomer, W.E. Hull (Eds). Berlin, Springer-Verlag. p. 14-24.
- Poggi, A., Sargiacomo, M., Biassoni, R., Pella, N., Sivori, S., Revello, V., Costa, P., Valtieri, M., Russo, G., Mingari, M.C., Peschle, C., Moretta, L. (1993). Extrathymic differentiation of T lymphocytes and natural killer cells from human embryonic liver precursor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 90: 4465-4469.
- Proietti, E., Tritarelli, E., Gabriele, L., Testa, U., Greco, G., Pelosi, E., Gabbianelli, M., Belardelli, F., Peschle, C. (1993). Combined interleukin-1 β /interleukin-2 treatment in mice: synergistic myelostimulatory activity and protection against cyclophosphamide-induced myelo-suppression. *Cancer Res.*, 53: 569-576.
- Santini, M.T., Cametti, C., Straface, E., Indovina, P.L. (1993). The fusion radiosensitivity of differentiating chick embryo myoblasts in vitro is not determined by the plasma membrane. *Int. J. Radiat. Biol.*, 63 (1): 21-26.
- Santini, M.T., Paradisi, S., Straface, E., Malorni, W. (1993). Cesium ions influence cultured cell behavior by modifying specific subcellular components: the role of membranes and of the cytoskeleton. *Cell Biol. Toxicol.*, 9 (3): 295-306.
- Santini, M.T., Zicari, C., Indovina, P.L. (1993). Technical aspects of using « fusinite » as a possible cellular oxygen probe. In: *Proceedings of the 7. National congress of AIFB*. Ancona, June 8-12, 1992. *Phys. Med.*, 9 (Suppl. 1): 37-39.
- Testa, U., Masciulli, R., Tritarelli, E., Pustorino, R., Mariani, G., Martucci, R., Barberi, T., Camagna, A., Valtieri, M., Peschle, C. (1993). Transforming growth factor- β potentiates vitamin D3-induced terminal monocytic differentiation of human leukemic cell lines. *J. Immunol.*, 150 (6): 2418-2430.

Sottoprogetto 7: Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche.

Il bilancio delle attività del sottoprogetto, oltre a registrare positivi risultati nelle linee di ricerca scientifica, ha portato ad importanti ricadute nei campi di intervento istituzionale in cui tradizionalmente opera il Laboratorio di ingegneria biomedica dell'Istituto. Tale attività è stata caratterizzata nel 1993 da uno sforzo particolare, legato alla necessità di dare una risposta pronta e qualificata a nuovi, importanti compiti che scaturiscono dal recepimento delle direttive europee sui dispositivi medici impiantabili attivi. L'imminente designazione ufficiale dell'ISS come « Organismo notificato europeo » comporta, infatti, la necessità di approntare una complessa struttura tecnico-organizza-

tiva, che risponda ai rigorosi criteri che regolano l'attività di certificazione.

Lo studio sui dispositivi impiantabili per la cardiostimolazione ha portato alla completa validazione del nuovo sistema di misura per pacemaker, che oggi trova efficace impiego nell'attività del Laboratorio di certificazione del tipo. Lo studio delle interferenze elettromagnetiche ha portato a risultati conclusivi circa i rischi derivanti dalle apparecchiature NMR mentre un nuovo, interessante campo di indagine si è aperto in relazione ai telefoni portatili. È stata completata la banca dati sui pacemaker esistenti sul mercato italiano al 1992.

Sono stati utilizzati i complessi e delicati strumenti e protocolli di misura precedentemente messi a punto, per produrre una serie di valutazioni tecnologiche di protesi valvolari cardiache. In particolare, sono state esaminate le condizioni di insorgenza di fenomeni di cavitazione ed è stato sviluppato un protocollo per prove a fatica. I protocolli di valutazione sono stati analizzati per garantire l'affidabilità dei dati ricavati.

È proseguito lo studio sistematico sui materiali compositi e sugli amalgami usati in odontoiatria. In particolare sono state studiate le caratteristiche meccaniche delle interfacce tra questi materiali, con prove di rottura a trazione e a taglio. Ulteriori indagini sulla resistenza a compressione degli amalgami hanno chiarito gli effetti delle diverse tecniche di condensazione.

Sono proseguiti gli studi sulle membrane riassorbibili di collagene naturale, verificandone, su modello animale, l'utilità di impiego negli impianti ossei. Sono stati inoltre ottenuti nuovi dati di biocompatibilità per una serie di perfluorocarboni liquidi (PFCL).

È stata prodotta una serie di prove meccaniche comparative su provini in Biomer, ricavati da ventricoli artificiali nuovi ed espantati. I risultati mostrano una sostanziale equivalenza dei carichi di rottura mentre gli allungamenti differiscono in modo significativo. Ciò si accorda con i risultati ottenuti su materiale invecchiato artificialmente.

Il panorama degli interessi scientifici nell'ambito del sottoprogetto si completa con altre ricerche, orientate allo studio dei problemi della riabilitazione motoria, della strumentazione sanitaria e delle patologie visive.

È stato sviluppato un nuovo sistema per lo studio di fenomeni motori relazionati all'affaticamento, basato su di un nastro trasportatore strumentato. Il sistema per la misura della diastasi malleolare è stato validato e impiegato per studi sul comportamento della caviglia. La ricerca nel campo degli algoritmi ha portato a nuovi risultati nelle tecniche di calibrazione per stereofotogrammetria.

È stato approntato un protocollo di misura per la valutazione del movimento del braccio, integrando l'acquisizione di dati cinematici ed elettromiografici. Sono state realizzate serie di esperimenti intesi ad evidenziare la struttura dei profili di velocità.

In merito alla diffusione di « warnings, alerts e recalls » per la strumentazione sanitaria, è stata mantenuta attiva la sola parte di raccolta della documentazione.

Il progetto di cooperazione in Mozambico, anch'esso legato ai temi della gestione delle tecnologie sanitarie, si avvia a conclusione, anche

se nella recente visita in Istituto il Ministro della Sanità mozambicano ha espresso soddisfazione per il lavoro svolto, auspicando un proseguimento delle attività.

Si registra, inoltre, lo sviluppo e l'applicazione clinica di un nuovo programma di acquisizione ed elaborazione di segnali elettroretinografici, con risultati nello studio di pazienti oculistici. Il sistema di stimolazione ed acquisizione in corso di allestimento all'interno del laboratorio è parzialmente validato e alcuni protocolli sperimentali sono stati già utilizzati.

Il sottoprogetto di ricerca si avvale nel complesso di qualificate collaborazioni nazionali ed internazionali, e ha prodotto una significativa serie di pubblicazioni scientifiche, a testimonianza della sempre viva presenza nel dibattito scientifico internazionale sulla valutazione tecnologica e la ricerca biomedica in genere.

Pubblicazioni.

- Albergo, G., Bossi, A., Chistolini, P., Bedini, R. (1993). Valutazione sperimentale sull'accoppiamento di compositi appartenenti a specie diverse. In: 2. *Convegno nazionale SIDOC* (Società Italiana di Odontoiatria Conservatrice). Cagliari, 6-8 maggio 1993. A cura di G. Goracci, G. Puddu, V. Malagnino, G. Calderari, P. De Fazio, A. Ingenito, S. Rengo. Bologna, Monduzzi. p. 49-57.
- Bacciglieri, P., Basaglia, N., Bortone, S., Cappozzo, A., Fioretti, S., Leo, T., Macellari, V., Salvadori, T., Starita, A., Torre, M. (1993). The introduction of movement analysis protocols in rehabilitation clinics: a proposal for a work methodology. In: *Proceedings of the 14. Congress of the International Society of Biomechanics*. Paris, 4-8 July 1993. p. 128-129.
- Barbaro, V., Bartolini, P., Del Guercio, M., Vitale, A. (1993). Telemetry system for the monitoring of some physiological parameters in a learning situation. In: *Biotelemetry XII. Proceedings of the 12. International symposium on biotelemetry*. Ancona, August 31-September 5, 1992. P. Mancini, S. Fioretti, C. Cristalli, R. Bedini (Eds). Pisa, Edizioni Universitarie. p. 528-535.
- Barbaro, V., Bartolini, P., Ialongo, D. (1993). ECG ad alta amplificazione per il rilevamento dei potenziali di attivazione ventricolare ritardata. *Med. Gen.*, 10 (3): 13-17.
- Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M., Palombo, A. (1993). Applicazioni della velocimetria laser doppler nella valutazione funzionale in vitro di protesi cardiache valvolari meccaniche. In: *Rendiconti della 94ª Riunione annuale dell'AEI*. Associazione elettrotecnica ed elettronica italiana. Ancona, 2-6 ottobre 1993. p. 257-261.
- Bedini, R., Chistolini, P., De Angelis, G., Formisano, G., Caiazza, S. (1993). VAD biomer blood sacs: mechanical tests and ultrastructural observations. *Med. Prog. Technol.*, 19 (2): 83-88.
- Caiazza, S., Bedini, R., Chistolini, P., De Angelis, G., Formisano, G. (1993). Caratterizzazione meccanica ed ultrastrutturale di quattro compositi dentari riparati con se stessi. *Biomateriali*, 7 (3/4): 87-97.
- Caiazza, S., Bedini, R., Chistolini, P., De Angelis, G., Formisano, G. (1993). Valutazione meccanica ed ultrastrutturale di quattro tipi di amalgama condensati con tre tecniche differenti. *Biomateriali*, 7 (3/4): 79-85.
- Caiazza, S., Pintucci, S., Donelli, G. (1993). Biointegrable keratoprosthesis: performances and recent improvements. *Ital. J. Ophthalmol.*, 7 (1): 13-20.

- Colangelo, P., Piattelli, A., Barrucci, S., Trisi, P., Formisano, G., Caiazza, S. (1993). Bone regeneration guided by resorbable collagen membranes: an experimental study in rabbits. *Implant Dent.*, 2 (2): 102-105.
- Falsini, B., Buzzonetti, L., Cefalà, F.M., Porrello, G., Piccardi, M., Cermola, S., Fadda, A., Bardocci, A. (1993). Alterazioni dell'ERG maculare da stimolo Flicker e pattern nella sclerosi multipla. *Nuova Riv. Neurol.*, 3 (1): 10-14.
- Gazzani, F. (1993). Comparative assessment of two algorithms for calibrating stereophotogrammetric systems. *J. Biomech.*, 26 (12): 1449-1454.
- Gazzani, F. (1993). A new algorithm for calibrating stereophotogrammetric systems devoted to motion analysis. *Human. Mov. Sci.*, 12: 403-425.
- Giacomozzi, C., Macellari, V., Saggini, R. (1993). Normative data of distance-temporal parameters of gait. In: *Proceedings of the 14. Congress of the International Society of Biomechanics*. Paris, 4-8 July 1993. p. 470-471.
- Macellari, V., Groeneveld, W., Torre, M., Giacomozzi, C. (1993). A treadmill instrumented with a platform for pressure distribution measurement. In: *Proceedings of the 14. Congress of the International Society of Biomechanics*. Paris, 4-8 July 1993. p. 818-819.
- Pintucci, S., Pintucci, F., Caiazza, S. (1993). The Dacron felt colonizable keratoprosthesis. *Refract. Corneal Surg.*, 9: 196-197.

Sottoprogetto 8: Biologia e fisiopatologia comportamentale.

Il lavoro sui modelli sperimentali di ontogenesi dei sistemi di regolazione comportamentale ha ulteriormente esteso la gamma delle categorie di comportamenti sottoposte a specifiche valutazioni nelle successive tappe dello sviluppo del topo. Ciò ha riguardato in particolare: le interazioni ludico-affiliative dalla nascita in poi; le regolazioni aggressive e difensive sia intra- che interspecifiche (queste ultime verificate con un approccio etologico che utilizza l'esposizione a odore di predatore); le ripercussioni delle interazioni sociali sulla reattività a farmaci modello come la morfina, reattività che ha valore informativo sulla maturazione dei meccanismi di regolazione. È stato ulteriormente caratterizzato il profilo degli effetti dell'esposizione ai trattamenti benzodiazepinici prenatali, evidenziando per esempio modifiche nel profilo dei comportamenti ludico-affiliativi in fase postnatale e un deficit di apprendimento spaziale nel « water maze ». Tali risultati, insieme a quelli degli anni precedenti, confermano il valore previsionale dei modelli di analisi adottati: cioè, contrariamente a quanto è avvenuto in tutti i precedenti studi di teratologia comportamentale, essi hanno anticipato, anziché seguito, i dati clinico-epidemiologici e psicologico-clinici i quali hanno di recente dimostrato, nei figli di assuntrici di benzodiazepine in gravidanza, deficit analoghi a quelli riscontrati nell'animale. Altre esperienze con trattamenti postnatali con cocaina nel ratto hanno evidenziato una correlazione fra deficit maturazionali colinergici e deficit selettivi nelle fasi iniziali dell'apprendimento dell'evitamento passivo. Infine, una prima serie di esperienze con esposizione continua a diverse concentrazioni di ozono durante la gravidanza hanno evidenziato effetti limitati e transitori sul successivo sviluppo somatico e neurocomportamentale.

Le ricerche sui fattori di crescita polipeptidici hanno confermato gli effetti test - ed età - specifici di tali fattori sullo sviluppo neuro-

comportamentale del topo, particolarmente per quanto riguarda le risposte a regolazione colinergica. In particolare, il trattamento con NGF (Nerve Growth Factor) ha determinato l'anticipata comparsa sia di fenomeni di ritenzione dopo acquisizione di una risposta di evitamento passivo, sia di fenomeni di cosiddetta inibizione latente, e inoltre ha prodotto una iperalgesia di lunga durata (sino allo stadio adulto). Effetti opposti sulla capacità di ritenzione si sono ottenuti con il trattamento con anticorpo anti-NGF e con l'antagonista muscarinico selettivo pirenzepina, mentre si sta attualmente procedendo alla caratterizzazione neurochimica delle modifiche prodotte dai vari trattamenti nei sistemi colinergici centrali. Si è ulteriormente caratterizzato il ruolo dell'NGF, sia liberato dalle ghiandole salivari che al livello del sistema nervoso centrale, nei meccanismi neuroendocrini attivati dallo stress psicosociale. Si è così riscontrato che le femmine in allattamento mostrano una riduzione dei livelli sierici di NGF in seguito a risposte aggressive nei riguardi dei maschi intrusori nel nido, mentre nei piccoli di 16 giorni lo stress da separazione della madre e immersione in acqua produce un aumento dei livelli di NGF corticale e una diminuzione nel numero dei recettori per l'NGF nel setto, nei nuclei della base e nello striato.

Il lavoro in campo primatologico ha approfondito l'analisi comparativa, condotta presso l'IP/CNR, delle capacità imitative e dei problemi implicanti l'uso di strumenti, in particolare per quanto riguarda le capacità di comprensione di una relazione causa-effetto durante la risoluzione di un problema in *Cebus apella*, *Pan paniscus*, *Pan troglodytes* e *Pongo pygmeus*. Si sono inoltre notevolmente estese le messe a punto di metodi e procedure indispensabili per le successive fasi della ricerca. Ciò riguarda in particolare il sistema di rilevamento telemetrico di parametri fisiologici di base nello uistiti (*Callithrix jacchus*) e la definizione delle condizioni logistiche più idonee per la raccolta simultanea di dati comportamentali e fisiologici, procedendo ad ampie verifiche sulle attività esploratorie di ambienti e oggetti non familiari, con particolare riguardo alle differenze interindividuali. Nel contempo si è avviato con successo il programma di accrescimento interno della colonia di uistiti istituita nel reparto di psicologia comparata: la nascita di sei nuovi soggetti nel 1993 depone, dopo le inevitabili difficoltà iniziali, per un buon adattamento alle condizioni di mantenimento degli animali.

In campo biostatistico l'affinamento dei metodi per le analisi dei dati ottenuti in modelli sperimentali di potenziale interesse teratologico-comportamentale ha consentito di estendere la gamma di dette analisi a situazioni in precedenza segnate da gravi carenze: per esempio, nel caso di un disegno di particolare complessità (bilanciato ma incompleto) necessario per evidenziare gli effetti della composizione per sesso della lettiera sino allo svezzamento sulle successive preferenze sessuali. È inoltre proseguito il lavoro su modelli epidemiologici collegato al progetto AIDS, e in particolare quello sui fattori prognostici del destino dei soggetti nella coorte degli emofilici italiani sieropositivi. Da un lato, infatti, vi è il problema di spiegare sia il diverso andamento dell'incidenza delle sier conversionsi e la diversa durata della sopravvivenza nei successivi periodi, sia la diversa incidenza del-

l'infezione degli emofilici italiani rispetto agli altri paesi. Dall'altro lato, si sta valutando l'efficacia della terapia antiretrovirale ai fini del prolungamento della sopravvivenza e inoltre tentando di determinare quali fattori legati all'emofilico infetto influiscano sulla propensione al test e sull'incidenza della seroconversione nei partner stessi. In questo contesto si sono svolte anche altre attività mirate a mantenere i più elevati standard sia di sicurezza nei centri trasfusionali che di efficacia nei laboratori diagnostici e inoltre a qualificare la pianificazione delle indagini e dell'analisi dei dati di competenza delle varie parti collaboranti.

Le competenze acquisite nell'ambito delle linee di ricerca del sottoprogetto, in particolare quella primatologica, sono state determinanti ai fini di un efficace sviluppo dell'attività dell'ISS che è mirata ad un'applicazione corretta delle norme sulla sperimentazione animale (decreto legislativo n. 116 del 1992). I principali problemi, infatti, possono essere affrontati in base a una profonda conoscenza sia dei profili comportamentali delle varie specie animali sia delle condizioni le quali favoriscono, o viceversa impediscono, la realizzazione di quel « benessere psicofisico (psychophysical welfare) animale » che è indispensabile ai fini del rispetto di criteri sia etici che di qualità scientifica.

Pubblicazioni.

- Alleva, E. (1993). Assessment of aggressive behavior in rodents. In: *Paradigms for the study of behavior*. P.M. Conn (Ed.). New York, Academic Press. (Methods in Neurosciences). Vol. 14, p. 111-137.
- Alleva, E., Aloe, L., Bigi, S. (1993). An updated role for nerve growth factor in neurobehavioural regulation of adult vertebrates. *Rev. Neurosci.*, 4 (1): 41-62.
- Aloe, L., Alleva, E., Ricceri, L. (1993). Mast cells, NGF and neurobehavioural regulations in developing and adult mice. In: *Psychoimmunology. CNS-immune interactions*. A.J. Husband (Ed.). Boca Raton (FL, USA), CRC Press. p. 51-64.
- Barbaro, V., Bartolini, P., Del Guercio, M., Vitale, A. (1993). Telemetry system for the monitoring of some physiological parameters in primates in a learning situation. In: *Biotelemetry XII. Proceedings of the 12. international symposium on biotelemetry*. Ancona, August 31-September 5, 1992. P. Mancini, S. Fioretti, C. Cristalli, R. Bedini (Eds). Ancona, Edizioni Universitarie. p. 528-535.
- Bigi, S., De Acetis, L., Chiarotti, F., Alleva, E. (1993). Substance P effects on intraspecific aggressive behaviour of isolated male mice: an ethopharmacological analysis. *Behav. Pharmacol.*, 4: 495-500.
- Bigi, S., De Acetis, L., De Simone, R., Aloe, L., Alleva, E. (1993). Neonatal capsaicin exposure affects isolation-induced aggressive behavior and hypothalamic substance P levels of adult male mice (*Mus musculus*). *Behav. Neurosci.*, 107 (2): 363-369.
- Calamandrei, G., Valanzano, A., Alleva, E. (1993). Growth factors in behavioral teratology. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 185-196.
- Caretta, Q., Voci, P., Bilotta, F., Chiarotti, F., Acconcia, M.C., Luzi, G., Mercanti, C., Marino, B. (1993). Cardioplegia anterograda e retrograda nella rivascolarizzazione miocardica. Studio ecocontrastografico intraoperatorio. *Cardiologia*, 38 (7): 431-435.

- Corridi, P., Chiarotti, F., Bigi, S., Alleva, E. (1993). Familiarity with conspecific odor and isolation-induced aggressive behavior in male mice (*Mus domesticus*). *J. Comp. Psychol.*, 107 (3): 328-335.
- Dell'Omo, G., Laviola, G., Chiarotti, F., Alleva, E., Bignami, G. (1993). Prenatal oxazepam effects on cocaine conditioned place preference in developing mice. *Neurotoxicol. Teratol.*, 15: 207-210.
- Dell'Omo, G., Wolfer, D., Alleva, E., Lipp, H.P. (1993). Impaired acquisition of swimming navigation in adult mice exposed prenatally to oxazepam. *Psychopharmacology*, 111: 33-38.
- Ghirardini, A., Chiarotti, F., Schinaia, N., Gruppo italiano coagulopatie congenite. (1993). Testing practices and spread of HIV among sexual partners of HIV-positive haemophiliacs in Italy. *AIDS*, 7 (4): 573-577.
- Laviola, G. (1993). Mouse models of emotional *postpartum* disorders. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 153-162.
- Laviola, G., Terranova, M.L., Alleva, E. (1993). Morphine administration or sexual segregation in infancy affect the response to the same drug in adult mice. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (3): 431-437.
- Musi, B., De Acetis, L., Alleva, E. (1993). Influence of litter gender composition on subsequent maternal behaviour and maternal aggression in female house mice. *Ethology*, 95: 43-53.
- Ricceri, L., Tirassa, P., Aloe, L., Alleva, E. (1993). Postnatal cocaine exposure affects neonatal passive avoidance performance and cholinergic development in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 45: 283-289.
- Santucci, D., Calamandrei, G., Alleva, E. (1993). Neonatal exposure to bFGF exerts NGF-like effects on mouse behavioral development. *Neurotoxicol. Teratol.*, 15: 131-137.
- Santucci, D., Calamandrei, G., Alleva, E. (1992; pubblicato nel 1993). Social behavior of CNS neurons. *Int. J. Neur. Syst. (Supplementary issue on « Neural networks: from biology to high energy physics »)*, 3: 139-147.
- Teratogenesis and embryogenesis.* (1993). E. Giavini, P. Mastroiacovo, E. Alleva (Eds). *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 1-196.
- Terranova, M.L., Laviola, G., Alleva, E. (1993). Ontogeny of amicable social behavior in the mouse: gender differences and ongoing isolation outcomes. *Dev. Psychobiol.*, 26 (8): 467-481.
- Voci, P., Bilotta, F., Caretta, Q., Chiarotti, F., Mercanti, C., Marino, B. (1993). Mechanisms of incomplete cardioplegia distribution during coronary artery surgery: an intraoperative transesophageal contrast echocardiography study. *Anesthesiology*, 79 (5): 904-912.

Sottoprogetto 9: Neurobiologia.

Le linee di ricerca afferenti al sottoprogetto hanno prodotto risultati di notevole interesse, alcuni da un punto di vista puramente scientifico, altri anche a livello applicativo. I temi affrontati dalle varie linee sono qui brevemente riassunti.

È stata dedicata notevole attenzione ai correlati funzionali dell'attivazione di cellule gliali coinvolte in processi infiammatori, immunitari e degenerativi (microglia e in parte astrociti) da parte di endotossine o citochine infiammatorie. Con tecniche biochimiche, farmacologiche, immunochimiche ed elettrofisiologiche sono stati analizzati vari parametri di attività cellulare (secondi messaggeri, nitrossido, eicosanoidi, sostanze eccitotossiche, canali ionici). Altri studi hanno riguardato le cellule gliali responsabili della mielinizzazione (oligodendrociti e cellule di Schwann), in particolare per quello che concerne le cause

di danno cellulare e i meccanismi di adesione e di formazione della mielina. Relativamente alle interazioni tra cellule del sistema nervoso centrale e sistema immunitario, si è pure mostrato interesse per le cellule astrocitarie (peraltro di origine umana), dedicandosi in particolare ad aspetti di interesse neuroimmunologico. È stata studiata l'influenza di varie citochine sull'espressione e produzione di un fattore di crescita con vasto spettro di azione, il LIF (Leukemia Inhibitory Factor), la regolazione dell'espressione di trascritti specifici per l'IL-6 da parte di sostanze neuroattive (noradrenalina e VIP) e infine la capacità degli astrociti di presentare l'antigene a linee di linfociti T antigene-specifici e nello stesso tempo di inibirne la proliferazione. Ulteriori ricerche hanno riguardato lo studio di proprietà molecolari e funzionali di recettori dell'acido glutamico in cellule della genealogia oligodendrocitaria e in astrociti e la loro regolazione da parte di fattori di crescita, quali FGF e PDGF. Studi sulla composizione molecolare dei sottotipi recettoriali tipo cainato o tipo AMPA sono stati portati avanti con approccio multidisciplinare, utilizzando tecniche di biologia molecolare, « patch-clamp » e « video-imaging » con Fura-2. Riguardo alle proteine del citoscheletro corticale, gli studi svolti sono stati rivolti all'analisi di proteine citoscheletriche neuronali e alla definizione della loro funzione. Un gruppo di studi riguarda le isoforme di spettina, la loro espressione in topi normali e mutanti (distrofici) e la loro interazione con complessi macromolecolari a livello delle terminazioni nervose. Altre indagini hanno riguardato un'altra componente citoscheletrica, la citostellina, di cui è stata studiata sia la fosforilazione legata all'attivazione di recettori del glutamato che il trasporto assonale. Allo scopo di chiarirne le interazioni con proteine di membrana e del citoscheletro, è stato clonato, dal cervello fetale umano sequenziato e subclonato, un prodotto del gene della distrofina. Infine, lo studio del citoscheletro neuronale è stato portato avanti anche con un approccio molecolare, analizzando i meccanismi di assemblaggio dei neurofilamenti e la loro interazione con altre proteine citoscheletriche, quali vimentina e fodrina. Sono stati approfonditi gli studi sul meccanismo di azione della glucosilceramidasi, l'enzima coinvolto nella patogenesi della malattia di Gaucher. Studi *in vitro* compiuti in sistemi acellulari hanno portato a formulare l'ipotesi che la glucosilceramidasi possa inserirsi nell'ambiente lipidico della membrana che è indispensabile per esprimere la sua attività, solo in presenza di difetti strutturali della membrana stessa. Seguendo questa ipotesi, è stata individuata una glicoproteina (saposina C), già nota come attivatore dell'enzima, che almeno *in vitro* modifica l'organizzazione dei lipidi di membrane artificiali cui si lega, stimolando così indirettamente l'attività enzimatica. Infine, gli studi relativi alla valutazione *in vivo* dell'ossigenazione cerebrale hanno riguardato il perfezionamento di tecniche di spettroscopia infrarosso per la messa a punto di metodi non invasivi per la misurazione del flusso e della saturazione di ossigeno tessutale nel cervello e nel muscolo. Questi parametri sono stati studiati e correlati tra loro in volontari e in pazienti distrofici e settici. Nell'animale (ratto) è stata inoltre studiata la distribuzione spaziale di un radicale nitrossido mediante spettroscopia EPR e la correlazione tra velocità di riduzione del nitrossido e concentrazione tissutale di ossigeno.

Pubblicazioni.

- Araki, R., Barilli, M., Zaccanti, G., Brusciaglioni, P., Ferrari, M. (1993). Photon migration in a cylindrical phantom: numerical and experimental studies. In: *Proceedings of « Photon migration and imaging in random media and tissues »*. Los Angeles, 17-19 January 1993. Bellingham (WA), SPE, International Society for Optical Engineering. Vol. 1888, p. 141-148.
- Colacicchi, S., Alecci, M., Gualtieri, G., Quaresima, V., Ursini, C.L., Ferrari, M., Sotgiu, A. (1993). New experimental procedures for *in vivo* L-band and radio frequency EPR spectroscopy/imaging. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2: 2077-2082.
- De Blasi, R.A., Alvinggi, I., Elwell, C., Cope, M., Ferrari, M. (1993). Non invasive measurement of forearm oxygen consumption during exercise by near infrared spectroscopy. In: *Advances in experimental medicine and biology: oxygen transport to tissue XV*. P. Vaupel, et al. (Eds). New York, Plenum Press. p. 685-692.
- De Blasi, R.A., Cope, M., Elwell, C., Safoue, F., Ferrari, M. (1993). Non invasive measurement of human forearm oxygen consumption by near infrared spectroscopy. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 67: 20-25.
- Ferrari, M., De Blasi, R.A., Safoue, F., Wei, Q., Zaccanti, G. (1993). Towards human brain near infrared imaging: time resolved and unresolved spectroscopy during hypoxic hypoxia. In: *Advances in experimental medicine and biology: optical imaging of brain function and metabolism*. U. Dirnagl, et al. (Eds). New York, Plenum Press. Vol. 333, p. 21-31.
- Ferrari, M., De Blasi, R.A., Zaccanti, G. (1993). Quantitative measurement of skeletal muscle oxygenation by combined near infrared time resolved and unresolved spectroscopy. In: *Medical optical tomography: functional imaging and monitoring*. G.J. Müller, et al. (Eds). Bellingham (WA), SPE, International Society for Optical Engineering. Vol. 11, p. 576-588.
- Ferrari, M., Wei, Q., De Blasi, R.A., Quaresima, V., Zaccanti, G. (1993). Variability of human brain and muscle optical pathlength in different experimental conditions. In: *Proceedings of « Photon migration and imaging in random media and tissues »*. Los Angeles, 17-19 January 1993. Bellingham (WA), SPIE, International Society for Optical Engineering. Vol. 1888, p. 466-472.
- Levi, G., Patrizio, M., Agresti, C., Petrucci, T.C., Bernardo, A. (1993). Use of rat microglial cells for the study of a possible mechanism of brain damage in AIDS. *Clin. Neuropathol.*, 12: 290-292.
- Levi, G., Patrizio, M., Bernardo, A., Petrucci, T.C., Agresti, C. (1993). Human immunodeficiency virus coat protein gp120 inhibits the β -adrenergic regulation of astroglial and microglial functions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 90: 1541-1545.
- Levi, G., Raiteri, M. (1993). Carrier-mediated release of neurotransmitters. *Trends Neurosci.*, 16 (10): 415-419.
- Maimone, D., Cioni, C., Rosa, S., Macchia, G., Aloisi, F., Annunziata, P. (1993). Norepinephrine and vasoactive intestinal peptide induce IL-6 secretion by astrocytes: synergism with IL-1 β and TNF- α . *J. Neuroimmunol.*, 47: 73-82.
- Malchiodi-Albedi, F., Ceccarini, M., Winkelmann, J.C., Morrow, J.S., Petrucci, T.C. (1993). The 270 kDa splice variant of erythrocyte β -spectrin (β II2) segregates *in vivo* and *in vitro* specific domains of cerebellar neurons. *J. Cell. Sci.*, 106: 67-78.
- Savio, T., Levi, G. (1993). Neurotoxicity of HIV coat protein gp120, NMDA receptors and protein kinase C: a study with rat cerebellar granule cell cultures. *J. Neurosci. Res.*, 34: 265-272.

- Vaccaro, A.M., Tatti, M., Ciaffoni, F., Salvioli, R., Barca, A., Roncaioli, P. (1993). Studies on glucosylceramidase binding to phosphatidylserine liposomes: the role of bilayer curvature. *Biochim. Biophys. Acta*, 1149: 55-62.
- Vaccaro, A.M., Tatti, M., Ciaffoni, F., Salvioli, R., Maras, B., Barca, A. (1993). Function of saposin C in the reconstitution of glucosylceramidase by phosphatidylserine liposomes. *FEBS Lett.*, 1: 159-162.

Sottoprogetto 10: Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative.

Nel settore pediatrico è proseguito il lavoro di standardizzazione delle procedure di rilevazione e classificazione delle malformazioni congenite nei vari registri nazionali.

Oltre ad altri studi su alcuni aspetti della patologia perinatale, sono state messe a punto curve percentili pressorie dall'età 0 a 18 anni, utilizzando in « pool » dati di 12 diversi studi italiani per un complesso di oltre 17.000 soggetti.

Nel Progetto RIFLE (Fattori di rischio e speranza di vita) è stato confermato il potere predittivo sulla mortalità coronarica di tradizionali fattori di rischio come la colesterolemia, la pressione arteriosa e il consumo di sigarette. Tali fattori hanno fornito coefficienti multivariati praticamente uguali a quelli trovati nei più grandi studi condotti negli Stati Uniti, suggerendo l'universalità dei rapporti tra alcuni fattori ed eventi fatali.

La dieta misurata nel 1965 in due campioni di uomini di età media è risultata un fattore di rischio indipendente della mortalità per varie cause, che hanno presentato valori più bassi tra coloro che avevano abitudini alimentari simili a quelle raccomandate da qualche anno ai fini della prevenzione.

Sono proseguite le analisi sulle caratteristiche predisponenti lo stato psicofisico dell'anziano, descrivendo la distribuzione di alcuni fattori di rischio cardiovascolare in un campione di uomini di età 71-91 anni. Sono state anche descritte le caratteristiche legate all'auto-percezione dello stato di salute, quelle della « performance » fisica, quelle dell'autosufficienza e della demenza.

La linea di ricerca sull'epidemiologia della colelitiasi è stata di fatto abbandonata.

Nello studio sui dipendenti di alcune centrali termoelettriche alimentate a carbone il « follow-up » sulla mortalità ha permesso di identificare un caso di mesotelioma pleurico che è stato considerato un evento sentinella per una possibile esposizione all'asbesto.

Nel progetto sul controllo comunitario delle malattie cronico-degenerative è proseguita la raccolta dei dati di mortalità e morbosità ed è stato avviato lo « screening » di popolazione finale nella popolazione di controllo per la misura di una serie di fattori di rischio.

Nel settore della demografia sanitaria e della dinamica delle popolazioni è proseguita la raccolta di dati da 37 registri dei tumori sparsi in tutta Europa per un totale di oltre 1,5 milioni di casi che vengono studiati per la stima della sopravvivenza.

Sono state eseguite proiezioni sull'incidenza dei tumori gastrointestinali in Italia fino al 2000.

Nell'ambito della cardiopatia ischemica la ricostruzione della stima di incidenza ha suggerito l'esistenza di una riduzione di eventi nelle generazioni nate a metà del secolo rispetto a quelle nate all'inizio del secolo.

Pubblicazioni.

- Buiatti, E., Farchi, G. (1993). La salute degli anziani in Italia. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. A cura di M. Geddes. Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 179-192.
- Calzolari, E., Volpato, S., Bianchi, F., Cianciulli, D., Tenconi, R., Clementi, M., Calabro, A., Lungarotti, S., Mastroiacovo, P.P., Botto, L., Spagnolo, A., Milan, M. (1993). Omphalocele and gastroschisis: a collaborative study of five Italian congenital malformation registries. *Teratology*, 47: 47-55.
- Capocaccia, R. (1993). Relationships between incidence and mortality in non-reversible diseases. *Stat. Med.*, 12: 2395-2415.
- Capocaccia, R., Negri, E., La Vecchia, C., Decarli, A. (1993). Trends in lung cancer mortality in three broad Italian geographical areas between 1969 and 1987. *Eur. J. Cancer*, 29A (9): 1288-1293.
- Dontas, A.S., Menotti, A., Aravanis, C., Corcondilas, A., Lekos, D., Seccareccia, F. (1993). Long-term prediction of coronary heart disease mortality in two rural Greek populations. *Eur. Heart J.*, 14: 1153-1157.
- Egidi, V., Verdecchia, A. (1993). Sex inequalities in morbidity and mortality. In: *Women's position and demographic change*. N. Federici, K.O. Mason, S. Sogner (Ed.). Oxford, Clarendon Press. p. 213-224.
- Farchi, G., Buiatti, E. (1993). La speranza di vita e la mortalità negli anziani in Italia e in Europa. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. A cura di M. Geddes. Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 217-227.
- Fazzini, P.F., Prati, P.L., Rovelli, F., Antonucci, D., Menghini, F., Seccareccia, F., Menotti, A. (1993). Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project). *Am. J. Cardiol.*, 72: 1383-1388.
- Giampaoli, S., Menotti, A. (1993). « Performance » ed autosufficienza nella popolazione anziana. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. A cura di M. Geddes. Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 287-296.
- Giampaoli, S., Menotti, A., Amici, R., Cigna, G., Dima, F., Feskens, E., Lombardi, P., Lo Noce, C., Pasquali, M., Santaquilani, A. (1993). Lo stato di salute nei soggetti anziani: indagine su un campione di popolazione. *Ann. Ig.*, 5: 231-239.
- Menotti, A. (1993). Epidemiologia delle malattie cardiovascolari. In: *Cardiologia*. C. Dal Palù (Ed.). Torino, UTET. p. 1-39.
- Menotti, A. (1993). Epidemiology of cardiovascular diseases in elderly men and women in Italy. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 2: 9-12.
- Menotti, A. (1993). Seven Countries Study: l'istruttivo caso della Serbia dopo 25 anni di follow-up. In: *Conoscere e curare il cuore. Atti del X Simposio del Centro per la Lotta contro l'Infarto*. Firenze, 5-7 marzo 1993. Milano, Edizioni Ciba. p. 291-296.
- Menotti, A., Descovich, G.C., Lanti, M., Spagnolo, A., Dormi, A., Seccareccia, F. (1993). Indexes of obesity and all causes mortality in Italian epidemiological data. *Prev. Med.*, 22: 293-303.
- Menotti, A., Giampaoli, S. (1993). Il ruolo della dieta mediterranea nella prevenzione della cardiopatia coronarica. In: *Patologia ambientale*. D. Lauria (Ed.). Napoli, Edizioni Idelson. Vol. 3, p. 179-203.
- Menotti, A., Keys, A., Kromhout, D., Blackburn, H., Aravanis, C., Bloemberg, B., Buzina, R., Dontas, A., Fidanza, F., Giampaoli, S., Karvonen, M., Lanti,

- M., Mohacek, I., Nedeljkovic, S., Nissinen, A., Pekkanen, J., Punsar, S., Seccareccia, F., Toshima, H. (1993). Inter-cohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (5): 527-536.
- Menotti, A., Lanti, M., Seccareccia, F., Giampaoli, S., Dima, F. (1993). Multivariate prediction of the first major cerebrovascular event in an Italian population sample of middle-aged men followed up for 25 years. *Stroke*, 24: 42-48.
- Menotti, A., Scanga, M. (1993). Treatment of hypertension in a population sample and outcome in 10 years. *High Blood Press.*, 2: 207-212.
- Menotti, A., Seccareccia, F., Lanti, M., Giampaoli, S., Dima, F. (1993). Time changes in predictability of coronary heart disease in an Italian aging population. *Cardiology*, 82: 172-180.
- Nedeljkovic, S., Ostojic, M.C., Grujic, M.Z., Josipovic, V., Keys, A., Menotti, A., Seccareccia, F., Lanti, M., Kromhout, D. (1993). Coronary heart disease deaths in 25 years. The experience in the three Serbian cohorts of the Seven Countries Study. *Acta Cardiol.*, 48 (1): 11-24.
- Pugliese, A., Spagnolo, A. (1993). Mortalità neonatale in Italia: evidenza dell'esistenza di due sottogruppi fm i neonati con peso alla nascita 1.000-1.499 g. In: *Incontro del Gruppo di Lavoro di Neonatologia della Società Italiana di Pediatria*, Regione Emilia-Romagna. Bologna, 13 ottobre 1993. A cura di P. Dallacasa. *Wissenschaftl. Pediatrinformation*. p. 41-43.
- Renaud, S., Criqui, M.H., Farchi, G., Veenstra, J. (1993). Alcohol drinking and coronary heart disease. In: *Health issues related to alcohol consumption*. P.M. Verschuren (Ed.). Washington, ILSI Press. p. 81-123.
- The RIFLE Research Group. (1993). Presentation of the RIFLE Project. Risk factors and life expectancy. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (5): 459-476. [Per l'Istituto superiore di sanità hanno collaborato: A. Menotti, G. Farchi, S. Conti, S. Giampaoli, M. Lanti, S. Mariotti, M. Scanga, F. Seccareccia, A. Spagnolo, A. Verdecchia, G. Di Carlo, F. Dima].
- Spagnolo, A. (1993). Teratogenesis of alcohol. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 29 (1): 89-96.
- Verdecchia, A., Egidi, V., Golini, A. (1993). Popolazione anziana, invecchiamento demografico e condizioni di salute. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. A cura di M. Geddes. Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 193-216.

PROGETTO PIANIFICAZIONE E VALUTAZIONE DEI SERVIZI SANITARI

Sottoprogetto 1: La salute nel settore materno infantile.

Alcune linee di ricerca hanno prodotto nuovi risultati o aggiornato precedenti acquisizioni dei programmi già avviati, per altre si è sviluppata l'implementazione dei relativi programmi.

L'analisi preliminare dei risultati dell'indagine sull'infertilità, condotta su un campione « random » di 2.769 donne (tasso di rispondenza dell'81 per cento) ha evidenziato che il 6 per cento delle intervistate aveva subito un intervento o avuto una malattia che rende impossibile o difficoltoso avere una gravidanza.

Circa il 20 per cento delle coppie ha dichiarato di aver avuto almeno 6 mesi di rapporti non protetti senza che si concludessero in una gravidanza. La gravidanza è stata programmata dal 65 per cento delle donne. Il 10 per cento si sono rivolte al medico per cercare di rimanere incinta e di queste i due terzi sono state sottoposte ad accertamenti o cure. Altro dato interessante, che ha confermato i risultati di precedenti indagini, è che il 79 per cento delle donne faceva uso di metodi contraccettivi al momento dell'intervista.

È proseguita la sorveglianza epidemiologica dell'interruzione volontaria di gravidanza che, anche per il 1993, ha confermato la validità dell'analisi del fenomeno, caratterizzato da un prevalente ricorso all'aborto da parte di donne che hanno già completato la dimensione desiderata della famiglia e che non riescono a evitare la gravidanza indesiderata in seguito a uso scorretto dei metodi contraccettivi o all'uso di quelli a più alto rischio intrinseco di fallimenti, in un contesto di scarsa conoscenza della fisiologia della riproduzione e del funzionamento dei vari metodi contraccettivi.

Permane l'esigenza di una razionalizzazione dei servizi nel senso di una riduzione al ricorso all'anestesia generale sia per una maggiore tutela della salute della donna sia per una significativa riduzione dei costi.

Oltre all'implementazione, in alcune regioni italiane del sud, di programmi di prevenzione rivolti alle donne che partoriscono, con il

coinvolgimento dei consultori familiari, sono proseguiti i corsi pilota in alcune scuole medie superiori, durante i quali sono state confermate le scarse conoscenze sulla fisiologia della riproduzione, l'estremo interesse degli studenti e la loro capacità di apprendere e ritenere le conoscenze al riguardo.

La ricerca sulla prevalenza dell'allergia in età infantile è stata implementata in due USL italiane e sono ancora in corso la distribuzione dei questionari e la raccolta del materiale biologico.

L'accumulo dei dati del Registro nazionale dell'ipotiroidismo congenito, che copre ormai il 95 per cento delle nascite e che è in attività dal 1987, ha permesso di effettuare stime sufficientemente stabili dell'incidenza dell'ipotiroidismo congenito per regione e per provincia. Sono state evidenziate così le aree geografiche nelle quali verificare la possibilità di insufficiente apporto iodico. Sono in corso di implementazione studi collaborativi caso-controllo e di « follow-up ».

Sulla procreazione medico-assistita si è finalmente raggiunto l'accordo per la creazione di un unico Registro nazionale, il che permetterà una raccolta omogenea delle informazioni.

I risultati dell'attività del Registro inizialmente coordinato dall'ISS riguardano i 34 centri partecipanti che coprono 13 regioni. L'attività di questi centri si è concretizzata in 2.092 cicli di trattamento FIV e GIFT e 1.648 cicli di inseminazioni semplici. Da questi cicli sono risultate 244 gravidanze per i cicli FIV e GIFT e 103 per i cicli di inseminazione. Sono in corso le analisi sull'efficacia delle tecniche e dei protocolli.

Nell'ambito della linea di ricerca sulla malattia emolitica da difetto di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi è stato standardizzato il metodo automatizzato rispetto al metodo raccomandato e sono stati valutati i valori di riferimento per pHmetria differenziale in automatico per gli adulti e i bambini. Sono proseguiti gli studi di prevalenza del difetto G6PD nel Lazio e sono stati studiati alcuni gruppi familiari anche mediante tecniche di caratterizzazione molecolare.

Nell'ambito della linea di ricerca sul morbillo è stata programmata operativamente una ricerca sieroepidemiologica in alcune USL che precedentemente avevano realizzato la campagna di vaccinazione di massa, allo scopo di verificare la reale incidenza del morbillo dopo la campagna e quindi valutare di quanto si è ridotto il fattore di sottostima delle notifiche, rispetto all'era prevaccinale, e il livello di immunità presente nella popolazione per confermare l'esistenza di condizioni limitanti (o bloccanti) la residua circolazione dell'infezione. L'analisi delle notifiche di morbillo mostrano chiaramente l'impatto dei programmi di prevenzione realizzati nella riduzione della circolazione dell'infezione, soprattutto nella popolazione bersaglio della strategia vaccinale.

Pubblicazioni.

Figà Talamanca, I., Scimmi, D., Spinelli, A. (1993). Esposizioni professionali e fertilità: il ritardo del concepimento come indicatore di danno riproduttivo da agenti ambientali. In: *56° Congresso nazionale della società italiana di medicina del lavoro e igiene industriale*. Venezia, 20-23 ottobre 1993. Padova, SGE Editoriali. p. 619-622.

- Giampietro, P.G., Bruno, G., Grandolfo, M.E., Businco, L. (1993). Adverse reaction to measles immunization. [Letter]. *Eur. J. Pediatr.*, 152: 80.
- Grandolfo, M.E., Cecere, F., Furcolo, C., Vergaro, R. (1993). The epidemiology and prophylaxis of measles: strategies for Italy. *Alpe Adria Microbiol. J.*, 2: 71-83.
- Sorcini, M., Balestrazzi, P., Grandolfo, M.E., Carta, S., Giovannelli, G. (1993). The national Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J. Endocrinol. Invest.*, 16: 573-577.
- Sorcini, M., Balestrazzi, P., Grandolfo, M.E., Fazzini, C., Stazi, A., Medda, E., Carta, S., Giovannelli, G. (1993). Ipotiroidismo congenito: il Registro nazionale. *Il Pediatra*, 8: 15-24.
- Spagnolo, A. (1993). Il Registro nazionale sulla procreazione medico-assistita dell'Istituto superiore di sanità. In: *Nuovi orizzonti in tema di infertilità umana*. Ani del convegno. Roma, 28 novembre 1992. A cura di F. Mazzilli. Roma, Associazione Italiana per l'Educazione Demografica (AIED). p. 9-21.
- Spinelli, A., Figà Talamanca, I., David, H. (1993). Psychological effects of early and late induced abortion. In: *Progress postponed: abortion in Europe in the 1990s*. K. Newman (Ed.). London, International Planned Parenthood Federation Europe Region. p. 126-147.
- Spinelli, A., Grandolfo, M.E., Donati, S., Medda, E. (1993). Family planning in Italy. *Advances in Contraception*, 9: 153-160.

Sottoprogetto 3: Emodialisi.

Le linee di ricerca del sottoprogetto hanno già conseguito buona parte degli obiettivi che si intendevano raggiungere per il periodo 1992-1995. Per quanto riguarda l'insorgenza di malattie correlate all'emodialisi è definito il ruolo dell'osteocalcina nell'insorgenza dell'osteodistrofia renale raggiungendo, quindi, il principale obiettivo che questa linea di ricerca si proponeva. Questo permetterà di rivolgere maggiore attenzione allo studio di altre patologie correlate e, in particolare, a quelle riguardanti il sistema immunitario.

La migliore comprensione del ruolo dei composti tossici presenti nel paziente uremico e del sistema di detossificazione cellulare ha fornito utili indicazioni per il monitoraggio del paziente emodializzato con l'identificazione di parametri sempre più specifici e sensibili di adeguatezza della dialisi.

Infine la linea di ricerca sulle citochine si sta dimostrando di particolare interesse per l'identificazione del ruolo che le membrane e gli altri materiali che compongono le apparecchiature per l'emodialisi mostrano di avere nella produzione di queste sostanze con riflessi sul sistema immunitario. La migliore comprensione dei problemi che formano l'oggetto di questo sottoprogetto permetterà una maggiore efficienza nel trattamento dell'uremia.

Pubblicazioni.

- Chiappini, M.G., Malaguti Aliberti, L., Moscatelli, M., Selvaggi, G., Traietti, P., Bartoli, R. (1993). Incidence of malignancies in hemodialysis patients. A tumor marker (CA 19-9) assay. In: *Current therapy in nephrology*. Milano, Wichtig Editore. p. 331-336.

Severini, G., Malaguti Aliberti, L., Diana, L. (1993). Erythrocyte and plasma glutathione s-transferase levels in patients suffering from chronic renal failure. *Med. Sci. Res.*, 21: 239-240.

Sottoprogetto 4: L'uso di sostanze psicotrope: alcool e sostanze stupefacenti.

Come riferito nella relazione 1992, alcune linee di ricerca di questo sottoprogetto derivano e costituiscono un naturale sviluppo delle corrispondenti linee presenti nel sottoprogetto 5 del Progetto « Farmaci ».

Nelle linee di ricerca afferenti a questo sottoprogetto vengono sottolineati quegli aspetti caratteristici e confacenti con la finalizzazione degli interventi e il trasferimento dei risultati per la loro utilizzazione sul campo da parte dei servizi e delle strutture di varia qualificazione operanti nei vari settori, dalla prevenzione primaria alla repressione del traffico illecito, dai trattamenti di disassuefazione all'epidemiologia, dagli interventi di prevenzione secondaria e terziaria alle ricadute di provvedimenti normativi e/o di sperimentazioni a livello nazionale e internazionale.

Un ventaglio così ampio di interessi necessita di un sistema di rapporti, soprattutto istituzionali, subordinati spesso a condivisione di impostazioni culturali e politiche di varia tipologia; ciò determina l'insorgenza di problemi, particolarmente a livello di impegni programmatici pluriennali. Ciò ha determinato in qualche caso lo scarso sviluppo di alcune linee, che comunque vengono conservate con l'intento di non renderle obsolete.

Nei limiti di fattibilità delle diverse linee di ricerca, come riportato in premessa, i principali risultati del sottoprogetto riguardano:

a) gli sviluppi registrati anche a livello OMS a proposito della standardizzazione dell'indicatore « decessi correlati all'abuso di droga »;

b) la conferma dell'utilità del tasso « empirico » di mortalità correlata, in confronto con i valori assoluti dei decessi, per rappresentare precocemente l'andamento del fenomeno;

c) il superamento di alcune riserve di ordine farmaco-tossicologico e di biodisponibilità del farmaco e del metabolita attivo per il trattamento con naltrexone di ex-tossicodipendenti da eroina con forti compromissioni.

Pubblicazioni.

Avico, U. (1993). La ricerca epidemiologica e le scelte di politica sanitaria. In: *Atti della Prima conferenza nazionale sulla droga*. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per gli affari sociali. p. 425-437.

Sottoprogetto 5: Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita.

Lo svolgimento delle ricerche in corso è stato caratterizzato, pur non mancando risultati di interesse, da notevoli difficoltà attuative di-

pendenti dall'assenza di fondi specifici per lo svolgimento delle attività sul campo e per la sorveglianza.

La disponibilità, più volte manifestata dai partecipanti, a svolgere attività di tipo volontario, si è scontrata il più delle volte con aspetti legati al servizio che hanno impedito nei fatti la realizzazione di molti obiettivi programmati. Ciononostante, il progetto si è ulteriormente arricchito di esperienze, anche se si ritiene che non sia possibile nel presente scenario attuare un progetto di carattere globale, come il presente, senza la disposizione di fondi specifici, da allocare in particolare nel settore della sorveglianza.

In relazione alla linea sulla sorveglianza epidemiologica degli incidenti in ambienti di vita, il risultato di maggiore rilevanza è senza dubbio costituito dal successo della sperimentazione pilota svolta con l'ANCUPM (Associazione nazionale comandanti e ufficiali di polizia municipale) per il monitoraggio permanente a livello nazionale (quattro volte l'anno, per una settimana) della prevalenza dell'uso dei dispositivi di sicurezza per il traffico stradale (casco e cinture di sicurezza). I risultati raggiunti assicurano la possibilità di avviare una sorveglianza permanente sin dal 1994.

I prodotti della linea sui sistemi informativi per gli incidenti in ambienti di vita sono essenzialmente ulteriori programmi di gestione e analisi dei dati di mortalità dell'ISTAT (periodo 1969-1990), in particolare per l'analisi di serie temporali.

Nell'ambito delle ricerche sul ruolo dell'alcool e di sostanze psicoattive nell'eziologia degli incidenti, in collegamento con altre ricerche condotte dal reparto « Sostanze d'abuso », è stata completata la standardizzazione dell'uso di etilometri tascabili in indagini sul campo e in controlli preliminari selettivi per l'ottimizzazione dell'impiego di etilometri certificanti.

Riguardo all'epidemiologia del trauma cranico in Italia, sono stati definitivamente identificati i criteri generali per una sorveglianza nazionale del trauma cranico, in particolare sul trauma cranico « minore ». Detti criteri sono stati ulteriormente validati a fronte dei risultati del progetto SISI (Studio italiano sugli incidenti) relativi ai traumatismi cranici.

Per quanto riguarda la linea sugli handicap in età pediatrica, è stato rivisto e migliorato il protocollo di studio sull'handicap di una coorte di 3.505 bambini del Molise (trattasi di tutti i nati nella predetta regione nell'anno 1987). Il rilevamento epidemiologico è collegato all'avvio della linea « sorveglianza » del progetto SISI/Molise, previsto nel corso del 1994.

Nell'ambito degli studi sulla percezione del rischio di incidenti sono proseguiti gli studi per la messa a punto di schede autocompilate per la valutazione della percezione del rischio, con particolare riguardo agli adolescenti. Sono, peraltro, proseguite le ricerche sulla relazione tra tasso alcolemico e tempi di reazione a stimoli luminosi e sonori.

In merito alle ricerche sullo sviluppo di metodi avanzati di documentazione nel settore degli incidenti in ambienti di vita, sono state introdotte nuove strategie di recupero « on line », estendendo le ricerche crociate ai settori « violenza » (con particolare riferimento all'infanzia), « alcolismo » e « tossicodipendenze ».

Pubblicazioni.

- D'Argenio, P., Palumbo, F., Saccone, P., Zimmaro, T., De Simone, P., Pacchiano, A., Cozzolino, L., Giordano, A., D'Ambrosio, E., Nasti, G., Ortolani, R., Gallo, A., Valera, L., Russo, A., Greco, A., Sembianti, L., Taggi, F., Salamina, G. (1993). Fire works-related injuries during the New Year period — Naples, 1992-93. *MMWR*, 42 (11): 201-203.
- Meloni, C., Taggi, F. (1993). Epidemiologia sociale. In: *Manuale di igiene. 1. Epidemiologia generale ed applicata*. A cura di B. Angelillo, P. Crovari, A. Gullotti, C. Meloni. Milano, Masson. Cap.16, p. 251-286.
- Servadei, F., Taggi, F., Ciucci, G., Piola, C., Laroni, L. (1993). Il trauma cranico « minore » nella problematica degli incidenti domestici e stradali: epidemiologia, aspetti clinici e protocolli operativi. *Professione Sanità Pubblica e Medicina Pratica*, 2 (3): 50-56.
- Taggi, F. (1993). Gli incidenti in ambiente domestico. *L'Arco di Giano* (Rivista di medical humanities), (3): 63-68.
- Taggi, F., Fondi, G. (1993). Epidemiologia degli incidenti domestici in Italia. Risultati preliminari del progetto SISI. *Professione Sanità Pubblica e Medicina Pratica*, 2 (3): 2842.
- Taggi, F., Fondi, G., De Martino, A., Dracos, A., Martinangeli, A. (1993). Epidemiologia degli incidenti in ambiente domestico in Italia. In: *Atti del Congresso « Promozione della salute nell'ambiente domestico »*. Roma, 25 maggio 1991. p. 65-80.
- Taggi, F., Fondi, G., Panatta, M., Dracos, A., Martinangeli, A. (1993). Epidemiologia e prevenzione del trauma cranico in Italia: alcuni risultati del progetto SISI. In: *Atti del XVII Congresso nazionale SIMPS (Società Italiana di Medicina di Pronto Soccorso)*. Perugia, 22-25 settembre 1993. Napoli, L'Antologia. p. 7-26.

Sottoprogetto 6: Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e in citoistopatologia.

L'attività inerente ai materiali e alle metodologie interattive per la valutazione della qualità delle prestazioni in settori particolari del Laboratorio di biochimica clinica dell'ISS, con specifico riferimento agli elementi in traccia, può essere riassunta come di seguito esposto. Per dar corso alla continuità dei programmi di controllo di qualità interlaboratoriale per la determinazione del piombo, del cadmio e dell'alluminio nel sangue, si è dovuto ricorrere alla preparazione dei materiali di controllo: reperimento del materiale di base (sangue bovino ed equino), opportuni trattamenti (sieratura o emolisi, aggiunta di conservanti, eccetera), distribuzione di aliquote in adatti contenitori, liofilizzazione, controllo della omogeneità e della stabilità dei campioni di controllo così preparati. Tutte queste operazioni sono state eseguite nel Laboratorio di biochimica clinica dell'Istituto. Sono stati preparati circa seimila campioni, utilizzati per i nove esercizi collaborativi effettuati complessivamente nel corso dell'anno.

Al controllo di qualità interlaboratoriale per la determinazione del piombo nel sangue ha potuto seguire l'avvio di un'altra attività collaborativa a questo correlata: la seconda campagna di screening della popolazione « contro il rischio di saturnismo » in attuazione del decreto del Presidente della Repubblica n. 496 del 1982. L'indagine su campioni di popolazioni delle varie regioni continuerà nel 1994. È stato realizzato un prototipo di programma operativo per permettere

l'interscambio delle informazioni, relative agli esercizi di controllo di qualità, in tempi reali, via rete telematica, tra il laboratorio promotore di riferimento e i laboratori partecipanti.

Si è provveduto a raccogliere la documentazione relativa agli atti legislativi a carattere sia nazionale che regionale in tema di requisiti minimi e controllo di qualità per i laboratori di analisi cliniche sia pubblici che privati. La documentazione è aggiornata a tutto il 1993. Bibliografia e riassunti della documentazione raccolta sono disponibili in una versione « hardware » e una « software ». La versione « software » potrà essere trasmessa a distanza via rete telematica a tutti gli operatori, sia amministrativi che tecnici, operanti nel settore, a partire dalla seconda metà del 1994. Le informazioni relative all'argomento, tenendo in considerazione anche la legislazione della CEE e internazionale, saranno continuamente aggiornate in collaborazione con le società scientifiche operanti nel campo della « quality assurance » e della qualità totale nella medicina di laboratorio.

Questa attività informativa è di fondamentale importanza per il raggiungimento dell'obiettivo ultimo del sottoprogetto, cioè la qualità totale nella medicina di laboratorio.

Nell'ambito della linea di ricerca inerente al controllo di qualità in citoistopatologia è stata avviata una sperimentazione pilota di controllo di qualità interlaboratorio, a cui partecipano 15 laboratori dislocati in varie regioni italiane, rivolta ad accertare l'utilità e le modalità organizzative dello scambio di preparati citologici cervico-vaginali tra i diversi laboratori.

Ottanta preparati citologici cervico-vaginali, selezionati, sono stati suddivisi in 4 « set », ciascuno di 20 vetrini. Alcuni « set » comprendono tutte le categorie diagnostiche elencate nella refertazione Bethesda ed altri no. I primi 2 « set » di vetrini sono stati inviati per la lettura, con codice segreto, a rotazione, ai 15 laboratori partecipanti alla ricerca, garantendo l'anonimato.

Sono stati discussi collegialmente i risultati ottenuti. È emerso che tra i risultati ottenuti, anche dai migliori centri italiani, esiste una notevole discordanza, tale da poter generare errori diagnostici se si verificasse anche nell'esame di vetrini « reali ».

È stata avviata la seconda fase dello studio con l'invio ai centri partecipanti dei restanti 2 « set » di vetrini allo scopo di accertare in che misura la partecipazione al progetto migliorerà la riproducibilità diagnostica tra i centri.

Pubblicazioni.

Patriarca, M., Menditto, A., Muran, A., Morisi, G. (1993). The quality of analytical determination of copper and zinc in serum. A collaborative study in a sample of Italian laboratories. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 7: 257-259.

Sottoprogetto 7: Salute mentale ed anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia.

Il sottoprogetto riguardaprin cipalmente la salute mentale, comprendendo l'alcolismo. Le 5 linee di ricerca relative fanno capo all'u-

nità ISS del « WHO collaborating center for research and training in mental health ».

Una linea del sottoprogetto riguarda anche la valutazione dei servizi geriatrici. Il sottoprogetto si occupa anche di approfondimenti teorici e applicazioni pratiche nel campo della verifica e revisione di qualità dei servizi sanitari, ossia degli approcci di qualità totale come si sono sviluppati in modo abbastanza autonomo nel mondo sanitario.

Le principali attività svolte hanno riguardato:

a) la diffusione e la valutazione dell'approccio psico-educativo per il lavoro con le famiglie dei pazienti psichiatrici gravi;

b) la continuazione del lavoro di messa a punto e di applicazione di strumenti per la descrizione della disabilità sociale e il carico familiare dei pazienti gravi;

c) la continuazione dello studio di « follow-up » degli alcolisti in trattamento col metodo CAT.

È terminata l'inchiesta di popolazione sui disturbi psichiatrici condotto su un campione rappresentativo di 250 persone nella città di Jesi; i dati sono attualmente in corso di analisi.

È stato oggetto della prima pubblicazione su rivista lo strumento di rilevazione longitudinale delle condizioni dell'anziano denominato VALGRAF, che si è dimostrato accettabile, compilabile in tempi contenuti anche da operatori tecnici dell'assistenza e riproducibile. Dello strumento esistono due versioni, una per i servizi domiciliari e una per le residenze socio-assistenziali.

Sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto su più di 2.000 anziani ultrasessantenni delle città di Massa e di Carrara, studio che ha confermato come con un semplice strumento autocompilato a 18 domande dicotomiche sia possibile ottenere importanti informazioni per identificare aree di bisogno non soddisfatte in relazione ai servizi ricevuti.

Può essere interessante informare che nel 1993 è stata attivata una convenzione di ampio respiro, con la provincia autonoma di Trento, per la messa a punto del sistema informativo dei servizi di salute mentale e per l'effettuazione di studi di verifica e revisione di qualità nello stesso ambito. I frutti di questa convenzione dovrebbero maturare già nel 1994.

Va sottolineata anche la grave attività formativa svolta per la diffusione della verifica e revisione di qualità nei servizi sanitari italiani e, in particolare, per la diffusione di una mentalità più capace di valutare scientificamente l'efficacia dei vari interventi proposti dalla letteratura e gli esiti della propria attività. Si è anche lavorato al perfezionamento di manuali capaci di orientare le visite di accreditamento (o meglio gli scambi di consulenza reciproca).

Pubblicazioni.

Farchi, G., Morosini, P.L. (1993). *Controversie dell'epidemiologia: curva a U dei danni da alcol e politiche di prevenzione.* In: *Atti del Convegno « Pro-*

- blemi alcol correlati e programmi territoriali: la necessità di fare*». Castel Ivano, Trento. p. 20-34.
- Gigantesco, A., Giuliani, M., Morosini, P.L., Turrini, G., Galvan, U. (1993). La valutazione del counselling nelle strutture per l'infezione da HIV. In: *HIV/AIDS/counselling e screening*. Leonard Edizioni Scientifiche. p. 437-449.
- Magliano, L., Guarneri, M., Marasco, C., Veltro, F., Morosini, P.L. (1993). Studio di riproducibilità di un'intervista semi-strutturata per l'accertamento della disabilità sociale e del carico familiare (ADC). *Riv. Riabil. Psichiatr. Psicosoc.*, 2 (1): 49-52.
- Magliano, L., Veltro, F., Morosini, P.L. (1993). L'approccio psicoeducativo territoriale. Un'esperienza di formazione integrata per gli operatori di un dipartimento di salute mentale. *Riv. Sper. Freniatr.*, 57 (4): 562-579.
- Morosini, P.L., Carta, M., De Girolamo, G. (1993). La valutazione dell'efficacia di un intervento sanitario: il caso della psicoterapia. *Proposte per la salute mentale*, 2: 19-31.
- Morosini, P.L., Gigantesco, A., Cialdea, L., Gibellini, M. (1993). VALGRAF. Una nuova soluzione grafica per la valutazione longitudinale dello stato funzionale degli anziani ricoverati in reparti per lungodegenti in case protette. *Géron*, 4/5: 111-124.
- Morosini, P.L., Veltro, F., Roncone, R., Palomba, U., Mazzotti, E., Cialdea, L. (1993). Sviluppo di un questionario autocompilato per la valutazione del carico e dell'atteggiamento dei familiari di pazienti psichiatrici. In: *Atti del Congresso « Riabilitazione psicosociale in psichiatria: ruoli, metodi, strutture e validazioni »*. Napoli, Idelson. p. 201-208.
- Morosini, P.L., Zago, C., Chiari, B., Venturini, E., Passarelli, A. (1993). Dimissibilità dei ricoverati negli O.P. ed atteggiamento degli operatori sanitari. In: *Atti del Congresso « Riabilitazione psicosociale in psichiatria: ruoli, metodi, strutture e validazioni »*. Napoli, Idelson. p. 637-644.
- Roncone, R., Core, L., Colarossi, G., Morosini, P.L., Casacchia, M. (1993). Questionario per i problemi familiari (QPF): analisi degli items descrittivi relativi alla valutazione dei servizi ed ai comportamenti più difficili da affrontare per i familiari dei pazienti psichiatrici. In: *Atti del Congresso « Riabilitazione psicosociale in psichiatria: ruoli, metodi, strutture e validazioni »*. Napoli, Idelson. p. 229-237.
- Veltro, F., Magliano, L., Lobraccè, S., Morosini, P.L. (1993). Severely and persistently mentally ill patients in Italy: an overview of epidemiological and psychosocial findings. *Int. J. Soc. Psychiatr.*, 39 (4): 285-302.
- Veltro, F., Magliano, L., Lobraccè, S., Morosini, P.L., Maj, M. (1993). Valutazione del carico familiare in un campione di parenti di pazienti con diagnosi di schizofrenia paranoide: risultati preliminari. *Epidemiol. Psichiatr. Soc.*, 2 (1): 35-45.

PROGETTO SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI

Sottoprogetto 1: Alimenti e ambienti.

L'attività del sottoprogetto è stata dedicata allo studio e alla messa a punto di ricerche e di metodi per la valutazione dell'impatto ambientale sulla salubrità degli alimenti.

Il problema concernente la contaminazione da micotossine, la cui diffusione nelle matrici alimentari sta assumendo sempre maggiore rilevanza, come è stato dimostrato da numerose indagini effettuate su varie tipologie di alimenti, è stato affrontato sotto diversi aspetti.

Indagini precedenti avevano dimostrato l'azione antagonista che alcuni batteri lattici possono svolgere nei confronti di ceppi fungini produttori di micotossine. Gli ultimi studi hanno evidenziato che i lattobacilli possono rivestire un ruolo significativo anche nella degradazione delle aflatossine preformate. Al fine di correlare l'ingestione del contaminante assunto nella dieta con i rischi ad esso associati, sono proseguiti gli studi relativi all'incidenza di contaminazione sia nelle derrate alimentari che nei fluidi biologici (siero e latte materno).

L'influenza della tecnologia e il sinergismo con l'ambiente è stato valutato nell'ambito di uno studio sui prodotti di trasformazione del latte, in particolare sul contenuto in elementi in traccia.

Sono state portate a termine indagini tendenti a paragonare l'efficacia e l'applicabilità di diversi metodi per la determinazione delle tossine DSP (Diarrhetic Shellfish Poisoning) nei molluschi eduli lamelibranchi; è stato possibile correlare l'effetto tossico rilevato con il metodo biologico con principi tossici, di struttura chimica affine all'acido okadaico, evidenziati mediante HPLC con rilevanza indiretta.

Sono state portate a termine le indagini per la scelta della metodica più idonea all'eluizione e alla concentrazione di virus dagli alimenti. Ciò ha permesso di portare avanti ulteriori studi per l'evidenziazione anche di piccole quantità di virus mediante la tecnica della PCR (Polymerase Chain Reaction); tale protocollo di indagine ha fornito risultati soddisfacenti nella determinazione del virus dell'epatite A.

La tecnica della PCR è stata utilizzata anche per la caratterizzazione di *Clostridium botulinum* e altri clostridi neurotossigenici; è inoltre allo studio l'applicazione di tale tecnica alla ricerca di tali germi negli alimenti e nei campioni clinici. Nell'ambito dell'attività di sorveglianza sugli episodi di botulismo è stato rilevato un focolaio infettivo in un allevamento di coturnici ed è stato isolato un ceppo legato ad episodi tossinfettivi di origine alimentare.

Pubblicazioni.

- Croci, L., De Medici, D., Divizia, M., Gabrieli, R., Toti, L., Panà, A. (1993). Recovery of poliovirus type 1 from experimentally contaminated shellfish: evaluation of different methods. *Water. Sci. Technol.*, 27 (3/4): 45-48.
- Draisci, R., Lucentini, L., Giannetti, L., Stacchini, A. (1993). Biotossine algali nei molluschi bivalvi: ottimizzazione di un metodo HPLC per la ricerca dell'acido okadaico. *Riv. Sci. Aliment.*, 22 (4): 443-454.
- Fenicia, L., Ferrini, A.M., Aureli, P., Pocecco, M. (1993). A case of infant botulism associated with honey feeding in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 9 (6): 671-673.
- Gizzarelli, S., Croci, L., Toti, L., Maiolatesi, R., Micco, C., Desiderio, C., Miraglia, M., Brera, C. (1993). Effect of lactic acid bacteria on aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* in laboratory conditions. *Microbiol. Aliments Nutrition*, 11: 187-193.
- Gizzarelli, S., Orefice, L., Stacchini, A., Baldini, M., Stacchini, P., Molinaro, M.G., De Simone, C. (1993). *In vitro* effect of the microflora from two soils of different origin on herbicide alachlor. *Fresenius Environ. Bull.*, 2: 232-237.
- Micco, C., Miraglia, M., Brera, C., Stacchini, A. (1993). Le micotossine: problematiche, criteri di intervento e prospettive. *Riv. Sci. Aliment.*, 22 (3): 389-400.
- Miraglia, M., Brera, C., Corneli, S., De Dominicis, R. (1993). Ochratoxin A in Italy: status of knowledge and perspectives. In: *Human ochratoxicosis and its pathologies*. E.E. Creppy, M. Castegnaro, G. Dirheimer (Eds). Paris, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. John Libbey Eurotext. (Colloque INSERM, 231). p. 129-139.

Sottoprogetto 2: Alimenti e tecnologie.

I risultati più significativi delle ricerche di cui al sotto-progetto sono di seguito illustrati.

Nel campo della coltivazione biologica è stato messo a punto un metodo gascromatografico per la valutazione dei lipidi di superficie nei sistemi dei cereali in vista di uno studio sulla loro influenza nella formazione di micotossine.

È proseguito lo screening dei metodi rapidi per la rilevazione dei residui di sulfamidici nel latte ed è stato messo a punto il metodo per HPLC da utilizzare nei test di conferma. Con le due metodiche combinate si è potuta escludere la presenza dei residui in 95 campioni di latte esaminato.

L'associazione di lisozima lipasi si è rivelata attiva nell'inibire la *Listeria monocytogenes*, sia in fase stazionaria che in fase espansibile, quando le culture saggiate sono mantenute a 5 °C indipendentemente

dal Ph e dall'NaCl, mentre a 15 °C e a 32 °C l'effetto inibente lo si osserva solo in assenza di sale. È stato altresì messo a punto il metodo di numerazione della *Listeria monocytogenes* pubblicato in un recente disegno di legge. Inoltre, è stato anche dimostrato che l'acido lattico e le colture « starters » inibiscono la Salmonella e lo *Streptococcus aureus* nei prodotti carnei.

Nel settore degli imballaggi è stato studiato l'impiego del polipropilene per le acque minerali. Il problema dello stato di conservazione è stato invece affrontato per le margarine a diverso tenore di grasso nell'intento di stabilire l'attendibilità della ricerca dei perossidi per tale fine.

È stato messo a punto il metodo gascromatografico per le aldeidi, in particolare l'esanale, utilizzato anche quale spia dell'invecchiamento del latte. Un altro « marker » studiato per valutare l'effetto del trattamento termico del latte è risultato essere la furosina.

Per gli elementi ittici lo studio dei processi di maturazione enzimatica e della pastorizzazione ha consentito di dimostrare un incremento di ammine non correlato però ai valori degli indicatori chimici azotati, della qualità organolettica e all'indice di decomposizione. Questo riscontro tuttavia è stato dimostrato avere un andamento opposto nel caso della sintesi delle poliammine.

Nel campo dei residui da trattamento è stato sviluppato un metodo per la determinazione del nortestosterone e del suo metabolita beta nel materiale fecale e una valutazione dei « kit » per il dosaggio radioimmunologico degli ormoni naturali nel sangue.

Nell'ambito dei problemi posti dall'impiego delle radiazioni ionizzanti sugli alimenti è stato esaminato l'effetto sul segnale EPR (Electron Spin Resonance) indotto dal trattamento su ossa di polli in funzione della temperatura del prodotto durante l'irraggiamento e del raggio di dose utilizzata.

È stato progettato e attivato un « data base » per gli oli essenziali e sono stati saggiati taluni composti, analoghi per tipo e composizione, nei confronti di alcuni microrganismi per esaminarne il comportamento.

Inoltre, è stata messa a punto una nota tecnica di preparazione e di misura del danno prodotto da alte dosi di radiazioni sul DNA cellulare.

Pubblicazioni.

- Bellomonte, G., Filesi, C., Macri, A., Mosca, M., Sanzini, E. (1993). High performance liquid chromatographic determination of nitrofurans and free chloramphenicol in poultry muscle, liver and eggs. *Ital. J. Food Sci.*, (3): 247-253.
- Bianchi, E., Bruschi, R., Fabietti, F. (1993). Indagini sulla provenienza di oli di oliva del commercio italiano. *Industrie Alimentari*, 32: 632-636.
- Boccacci Mariani, M., Fagnano, N., Milana, M.R., Pinto, A. (1993). Determination of pyromellitic acid in aqueous matrices by HPLC. In: *Proceedings of the 19th International symposium on chromatography*. Aix-en-Provence, September 13-18, 1992. *Chromatographia*, 36: 365-367.

- Boccacci Mariani, M., Milana, M.R., Giarnberardini, S., Cavalli, S. (1993). A rapid HPLC method for the quantitative determination of tetramethyl ammonium chloride in some aqueous solutions used as food simulants. In: Proceedings of the 19th International symposium on chromatography. Aix-en-Provence, September 13-18, 1992. *Chromatographia*, 36: 362-364.
- Bordi, F., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1993). An alternative procedure for ESR identification of irradiated chicken drumsticks. *Appl. Radiat. Isot.*, 44 (1/2): 443-447.
- Bordi, F., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1993). Identificazione mediante tecnica ESR di prodotti avicoli irraggiati. In: *Atti del Convegno SIRR « Il trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti: aspetti scientifici e sanitari »*. Roma, 22 novembre 1992. ENEA, Serie Simposi. p. 117-124.
- Carratù, B., Boniglia, C., Filesi, C., Bellomonte, G. (1993). Influenza del trattamento tecnologico sugli alimenti: determinazione per cromatografia ionica di piridossina e furosina in prodotti dietetici ed alimentari. *Riv. Sci. Aliment.*, 22 (4): 455-457.
- Croci, L., Fiore, A., Stacchini, Al., Toti, L. (1993). L'approccio analitico per la caratterizzazione batteriologica delle acque minerali. *Ann. Ig.*, 5: 357-363.
- Draisci, R., Cavalli, S., Lucentini, L., Stacchini, A. (1993). Ion exchange separation with pulsed amperometric detection for determination of biogenic amines in fish products. *Chromatographia*, 35 (9/12): 584-590.
- Mazzanti, G., Salvatore, G. (1993). Indagine sul contenuto in olio essenziale di campioni commerciali di *Carum carvi* L. *Pro Pharmacopoea*, 5 (4): 39-44.
- Moretti, G., Betto, P., Cammarata, P., Fracassi, F., Giambenedetti, M., Borghese, A. (1993). Determination of thyreostatic residues in cattle plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 616: 291-296.
- Salvatore, G., Aureli, P., Zolea, S., Nicoletti, M., Rasoanaivo, P. (1993). Correlazioni tra proprietà chimiche ed antibatteriche di alcuni olii essenziali di piante medicinali del Madagascar. In: *Atti del 6. Convegno nazionale della Società Italiana di Fitochimica*. Fiuggi, 21-23 maggio 1992. Roma, Università degli Studi « La Sapienza »; Università Cattolica del Sacro Cuore. p. 47-51.
- Sapora, O., Di Stefano, M., Giusti, A.M., Maggi, A., Parasassi, T., Ravagnan, G. (1993). Misura del danno ossidativo radioindotto su matrici lipidiche per mezzo della fluorimetria. In: *Atti del Convegno SIRR « Il trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti: aspetti scientifici e sanitari »*. Roma, 22 novembre 1992. Roma, ENEA. (ENEA, Serie Simposi). p. 86-95.
- Tateo, F., Salvatore, G., Nicoletti, M. (1993). Presenza di diisopropilcresoli in olii essenziali di timo. In: *Atti del 6. Convegno nazionale della Società Italiana di Fitochimica*. Fiuggi, 21-23 maggio 1992. Roma, Università degli Studi « La Sapienza »; Università Cattolica del Sacro Cuore. p. 26-29.
- Tateo, F., Salvatore, G., Nicoletti, M. (1993). Problematiche sugli aspetti qualitativi, sanitari e di mercato di oli essenziali. Nota II: Presenza in oli di timo di derivati della isopropilazione dei cresoli. *Industrie Alimentari*, 32: 373-382.

Sottoprogetto 3: Alimenti e nutrizione.

La valutazione dello stato nutrizionale, effettuata mediante lo studio di alcuni indici bioumorali, è stato il temaprincipale della ricerca.

Per confermare i risultati ottenuti in precedenza su bambini sani normopeso e obesi, è stato necessario aumentare il numero dei soggetti al fine di ottenere un numero sempre maggiore di dati statisticamente significativi. Si erano infatti riscontrate differenze significative per i livelli di vitamina A ed E che erano più elevati per gli obesi, così come era risultato che ben il 39 per cento di tutti i soggetti esaminati erano marginalmente carenti di vitamina B₁.

Si è dato inizio allo studio di un altro indice bioumorale che può essere utilizzato, correlandolo con i livelli di vitamina A, per la valutazione dello stato nutrizionale: la proteina legante il retinolo (RPB). È stata messa a punto la metodologia e ha avuto inizio uno screening sempre su soggetti normali e obesi in età pediatrica.

Soggetti in età pediatrica sono anche la fascia di popolazione presa in esame per seguire i livelli plasmatici di zinco in relazione alla terapia dietetica per obesità; i risultati ottenuti sono in corso di elaborazione statistica.

Pubblicazioni.

Bellomonte, G. (1993). Variazioni nella composizione degli alimenti in questi ultimi anni. In: *Atti della 15ª Edizione delle giornate pediatriche*. Madonna di Campiglio, 21-24 marzo 1993. Smithkline Beecham Farmaceutici. p. 5-9.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Filesi, C., Giammarioli, S., Mosca, M., Sanzini, E. (1993). Gli acidi grassi essenziali nell'alimentazione naturale e artificiale del lattante: riflessi sulla composizione degli acidi grassi eritrocitari. *Attualità in Pediatria*, 27 (2): 22-25.

PROGRAMMA DI ATTIVITÀ PER IL 1995

ATTIVITÀ DI RICERCA FINANZIATA SUL FONDO SANITARIO NAZIONALE.

L'Istituto superiore di sanità, sulla base dell'articolo 12 del decreto legislativo n. 502 del 1992, ha avviato nel 1993 le procedure necessarie per lo sviluppo di attività di ricerca e intervento sul territorio, in conformità con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale. Infatti, alla fine dell'anno si è concluso il processo di selezione delle proposte presentate dai ricercatori dell'Istituto, che ha portato alla scelta di 15 proposte su 37.

Questo processo di selezione ha visto la partecipazione attiva dei membri esterni del Comitato scientifico e del Comitato amministrativo, con il conseguente coinvolgimento della comunità scientifica e sanitaria italiana.

, dal Comitato amministrativo sono scaturite le seguenti raccomandazioni):

1) che i progetti siano pluriennali (almeno tre anni, pari alla durata del Piano sanitario);

2) che i progetti siano di interesse nazionale, o per il valore intrinseco o per gli obiettivi che perseguono;

3) che le parti di progetto a contenuto di ricerca sanitaria avanzata siano gestite attraverso bandi nazionali che consentano a tutta la comunità scientifica di partecipare in condizioni di assoluta trasparenza;

4) che i risultati ottenuti dai progetti siano vagliati attraverso procedure pubbliche.

Tali raccomandazioni sono particolarmente interessanti perché, per la prima volta, è possibile orientare la ricerca italiana verso gli obiettivi del Piano.

Per il fatto che le procedure amministrative necessarie per lo sviluppo dell'attività di ricerca stanno procrastinando i tempi di avvio si prevede che tale attività sia rimandata almeno di un anno. I progetti, tuttavia, dovranno avere per gli anni successivi un finanziamento adeguato se si vogliono raggiungere gli obiettivi stabiliti nel Piano sanita-

rio nazionale. Si dà in Tabella 12 l'elenco dei progetti finanziati per il 1993-1994 dal Fondo sanitario nazionale.

Tabella 12. — *Progetti di ricerca articolo 12 decreto legislativo n. 502 del 1992 e finanziamenti per gli anni 1993-1994 (in miliardi di lire).*

Progetto	Finanziamenti	
	1993	1994
Progetto sangue	10	—
Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo	5,3	3
Prevenzione dei fattori di rischio nella salute materno infantile	9	—
Progetto nazionale tubercolosi	5	4
Epatite virale	2,4	1,1
Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso	1	1
Terapia genica: ricerche di base, proiezioni cliniche e aspetti regolatori	2,5	2,5
Terapia oncologica con protoni	6	—
Sclerosi multipla	2,8	2,0
Listeriosi	0,45	0,4
Epidemiologia dell'uso dei farmaci	0,2	0,2
Qualità dell'assistenza sanitaria	0,3	0,3
<i>Aedes albopictus</i>	0,15	0,1
Leishmaniosi viscerale	0,6	0,1
Malania di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate	0,3	0,3
Totale	46	15

Per alcuni di questi progetti, dei quali si dà una breve sintesi come per i progetti di ricerca sull'AIDS, l'Istituto, seguendo le raccomandazioni del Comitato amministrativo, procederà con la forma del bando pubblico.

PROGETTO SANGUE.

Nell'ambito del Piano sanitario nazionale relativo al triennio 1994-1996 è stata rilevata la necessità di attivare, tra le varie linee di intervento, anche una linea tendente alla « completa applicazione della normativa sulle attività trasfusionali relative al sangue umano e ai suoi componenti e per la produzione di plasma derivati, già oggetto di

disposizioni a carattere precettivo contenute nella legge n. 107 del 1990 ».

Obiettivo di tale legge è il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale relativamente a sangue, emocomponenti ed emoderivati con garanzia di prodotti sicuri. Per raggiungere questo obiettivo è necessario un progetto globale che comprenda sia interventi di coordinamento e controllo delle attività trasfusionali a livello nazionale, sia interventi tendenti ad ampliare le conoscenze nel settore della medicina trasfusionale.

Il progetto di ricerca proposto si articola nei seguenti sottoprogetti:

- 1) autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti;
- 2) sicurezza del sangue e dei suoi prodotti;
- 3) sviluppo tecnologico.

SOSTITUZIONI FUNZIONALI, ORGANI ARTIFICIALI E TRAPIANTI DI ORGANI.

Negli ultimi anni si sono avuti sviluppi metodologici e tecnologici rilevanti che consentono di intervenire nel ripristino di funzioni di organi e tessuti attraverso la loro sostituzione completa, sia con parti prelevate da cadavere che con dispositivi artificiali, oppure attraverso ausili artificiali che affiancano l'organo naturale coadiuvandolo e sostituendolo nello svolgimento delle proprie funzioni.

In questo progetto si vogliono affrontare alcune delle problematiche relative, seguendo l'approccio tipico della bioingegneria.

Posto come requisito base l'impatto dei risultati del progetto sul Servizio sanitario nazionale, sono state individuate le aree di ricerca più significative che identificano i quattro sottoprogetti, di seguito riportati, nei quali si suddivide l'intero progetto, che rispondono ampiamente ai progetti obiettivo e alle azioni programmate individuate dal Piano sanitario nazionale per il biennio 1994-1996:

- 1) ingegneria dei tessuti;
- 2) endoprotesi cardiovascolari;
- 3) protesi e dispositivi esterni per il miglioramento ed il recupero della funzionalità dell'apparato locomotore;
- 4) trapianti di organo.

PROGETTO NAZIONALE TUBERCOLOSI.

Partendo dall'impatto globale del problema tubercolosi nel mondo d'oggi (un terzo della popolazione mondiale infetta da *Mycobacterium tuberculosis*, trenta milioni di decessi stimati entro questo decennio), è stata analizzata la specifica situazione italiana e sono state presentate le ragioni per la recrudescenza della malattia nel nostro paese (principalmente, l'infezione da HIV, le resistenze ai chemioterapici antitubercolari, l'immigrazione). Su queste basi viene proposto un impegno nazionale coordinato dall'Istituto superiore di sanità nella ricerca della tubercolosi come modalità principale per soddisfare il bisogno di

sanità pubblica nel settore. Il progetto ha infatti come scopo primario quello di raccogliere tutte le forze nazionali scientificamente valide e finanziare le loro attività di ricerca al fine di creare le nuove conoscenze sulla malattia e sul suo agente eziologico tali da prevenire e controllare la sua diffusione.

Le aree di ricerca oggetto di studio nell'ambito del progetto sono state individuate nei seguenti sottoprogetti:

- 1) epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare;
- 2) diagnosi dell'infezione tubercolare;
- 3) patogenesi e immunità;
- 4) terapia;
- 5) prevenzione;
- 6) clinica e assistenza.

EPATITE VIRALE.

Le epatiti virali costituiscono un'importante causa di morbidità e mortalità (in Italia ogni anno vengono notificati circa 10.000 casi di infezioni acute e si stima che vi sia un uguale numero di morti per cirrosi ed epatocarcinoma). Ciò comporta un notevole impatto a livello sanitario che si esplica con il coinvolgimento dei settori relativi alla clinica e terapia e dei settori relativi alla profilassi.

Particolare importanza riveste, pertanto, l'individuazione di specifici programmi di ricerca e un fondamentale ruolo, nell'ambito dei settori impegnati, spetta a quello della ricerca virologica di base e a quella applicata in campo diagnostico.

È stato quindi proposto un progetto di ricerca sull'epatite virale, articolato in:

- 1) un « Programma sull'epidemiologia delle epatiti virali », che include studi coordinati dall'Istituto superiore di sanità;
- 2) un « Programma di ricerca sull'eziopatogenesi e diagnosi delle epatiti virali ».

Quest'ultimo programma ha lo scopo di sviluppare specifiche competenze di base impegnate, secondo gli attuali sviluppi, nel campo della ricerca virologica e clinica sui settori disciplinari della virologia molecolare, dell'immunologia e sui settori biotecnologici. Il programma si propone, inoltre, di identificare centri di ricerca operanti in una rete di collegamento, sia tra i gruppi già impegnati nella ricerca nel campo dei virus epatitici sia tra i gruppi che possano applicare le competenze acquisite in questo settore e intendano collaborare a lungo termine al programma.

Le linee generali del progetto sull'eziopatogenesi delle infezioni da virus epatitici sono articolate nei seguenti sottoprogetti:

- 1) caratterizzazione strutturale e biologica di virus di recente identificazione e di varianti virali;
- 2) patogenesi dell'infezione virale persistente di virus epatitici;

3) marcatori di infezione da virus epatitici in particolari categorie di pazienti.

PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE DEI MEDICAMENTI E LORO SICUREZZA D'USO.

Nel processo relativo al rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle specialità medicinali, i produttori forniscono giustificazioni per il mantenimento dei loro prodotti così come a suo tempo autorizzati, a meno che non siano emerse nel frattempo nuove evidenze sperimentali su alcuni aspetti chimico-tecnologici connessi alla sicurezza d'uso del medicamento stesso.

L'evoluzione scientifica degli ultimi anni ha evidenziato alcuni aspetti che suggeriscono un inderogabile avvio di accurate indagini conoscitive dalle quali potrebbe emergere la necessità della revisione di alcuni prodotti attualmente in commercio.

Oltre il 50 per cento dei medicinali in commercio ha presente nella molecola uno o più elementi di chiralità; al riguardo si fa presente che la normativa comunitaria prevede che l'industria produttrice di nuove entità chimiche affronti i problemi legati alla chiralità in modo dettagliato.

Severi effetti secondari, come patologie cutanee o complicanze oculari, si manifestano nell'uomo a seguito di esposizione alla luce durante l'uso dei farmaci. L'aumento delle patologie sopra menzionate è connesso anche allo stesso stile di vita che espone l'uomo sempre più alla luce solare (con aumentata componente UV-B) o a diverse sorgenti di luce artificiale.

L'uso di appropriate radiazioni elettromagnetiche per la sterilizzazione o per l'abbassamento della carica batterica di un medicamento può indurre alterazioni strutturali nei singoli componenti il medicamento stesso.

I parametri farmacocinetici di un medicamento possono subire sensibili variazioni durante l'uso, specie se le caratteristiche del paziente sono diverse da quelle rilevate nel corso della sperimentazione clinica.

Alla luce di quanto sopra emerge la necessità di acquisire conoscenze per la verifica della sicurezza d'uso di alcune classi di farmaci attualmente in commercio.

Il progetto proposto si articola nei seguenti sottoprogetti:

- 1) aspetti chimico-fisici e profili analitici connessi alla qualità dei farmaci per uso umano e veterinario;
- 2) farmaci e loro metaboliti in campioni biologici.

SCLEROSI MULTIPLA.

La sclerosi multipla, un'affezione demielinizzante fortemente invalidante dalla eziopatogenesi ancora oscura, ha un elevato tasso di prevalenza che a livello nazionale si attesta sui 50-60 casi per 100.000 abitanti, ponendo l'Italia tra i paesi ad alto rischio per questa patologia.

La durata, l'elevata capacità invalidante e il costo socio economico sono la conseguenza del fatto che a tutt'oggi non è stata dimostrata l'esistenza di una terapia efficace per la malattia, ma soltanto sussidi terapeutici di tipo sintomatico o nel migliore dei casi in grado di rallentare lo sviluppo delle lesioni. La mancanza di una terapia specifica va di pari passo con una inadeguatezza delle conoscenze sui meccanismi eziopatogenetici della malattia stessa.

Fino ad oggi, nel nostro paese, anche a causa dell'esiguità dei finanziamenti, le ricerche sulla sclerosi multipla sono procedute con lentezza e grandi difficoltà economiche. Negli ultimi anni uno sforzo per sopperire a questa carenza di finanziamenti è stato compiuto dall'Associazione italiana sclerosi multipla (AISM), che è riuscita sia a fornire aiuto ad alcuni centri di ricerca sperimentale e clinica sia a sopperire ad alcune delle deficienze a livello assistenziale mediante l'organizzazione e il supporto dell'attività di volontariato.

Il progetto si propone da un lato di promuovere indagini sperimentali e cliniche che possano rapidamente fornire quell'ampliamento di conoscenze necessario per il trasferimento delle medesime a livello del Servizio sanitario nazionale; e dall'altro, di fornire al SSN validati protocolli diagnostico-prognostici, terapeutici e riabilitativi da applicare alle varie forme e alle varie fasi della malattia.

Le linee generali del progetto sulla sclerosi multipla si articoleranno nei seguenti sottoprogetti:

- 1) eziopatogenesi;
- 2) studi clinici, epidemiologici ed assistenziali.

PROGETTI DI RICERCA SULL'AIDS.

Nell'ambito della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, sono stati avviati progetti di ricerca nazionali pluriennali, sui cui futuri sviluppi si riporta una breve sintesi.

VIII PROGETTO DI RICERCA AIDS.

Le aree di ricerca sull'AIDS verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base della possibilità o di fornire risposte peculiari ad azioni preventive nel nostro paese (specie nel campo dell'epidemiologia) o di contribuire ad aumentare le conoscenze sui meccanismi di infezione (come nel campo dell'eziopatogenesi e dei modelli animali) o 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.

Il progetto di ricerche sull'AIDS è complementare ad un progetto di attività ed interventi sugli aspetti della prevenzione, su quelli etici, psico-sociali e giuridici; il progetto di attività ha anche la finalità di promuovere una maggiore partecipazione delle organizzazioni non governative alle iniziative per affrontare l'emergenza AIDS.

Le linee generali dell'VIII progetto AIDS, da sottoporre all'approvazione della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS del

Ministero della sanità, si dovranno articolare nei seguenti sottoprogetti:

- 1) aspetti organizzativi dell'assistenza;
- 2) diagnostica dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 3) epidemiologia dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 4) eziopatogenesi dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 5) infezioni opportunistiche e neoplasie associate, aspetti neurologici e psichiatrici-psicologici dell'infezione da HIV/AIDS.

ASPETTI ETICI, PSICO-SOCIALI, GIURIDICI, COMPORTAMENTALI, ASSISTENZIALI E DELLA PREVENZIONE NEL CAMPO DELL'AIDS.

Il progetto, il primo su questi aspetti, dovrà articolarsi in due parti distinte, di cui: la prima costituita da vere e proprie attività di ricerca nel campo degli aspetti etici, psicosociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS; la seconda costituita da sperimentazioni ed interventi che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la qualità di vita di essi.

La parte del progetto relativa alla ricerca verrà valutata secondo i criteri della ricerca scientifica già ampiamente utilizzati nelle annualità precedenti del progetto AIDS.

Al contrario, la parte del progetto relativa alle sperimentazioni e agli interventi verrà valutata in base all'appropriatezza del programma, alla congruenza rispetto ai programmi nazionali, alla fattibilità, alla capacità di raggiungere la popolazione bersaglio dell'intervento, alla disponibilità da parte del proponente delle strutture e delle attrezzature necessarie, oltre alla congruenza della proposta con i programmi regionali nello specifico settore.

RELAZIONE

SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
PER L'ESERCIZIO FINANZIARIO 1996 E SUI RISULTATI
DELL'ATTIVITÀ SVOLTA NELL'ESERCIZIO 1994

SOMMARIO

Istituto superiore di sanità	Pag.	151
Attività istituzionale	»	153
Introduzione	»	155
Riordino dell'Istituto	»	155
Risorse umane	»	156
Finanziamenti	»	157
Relazioni con amministrazioni pubbliche ed altri enti di ricerca ..	»	159
Relazioni internazionali	»	159
Attività di controllo e consulenza	»	162
Attività culturale e didattica	»	169
Attività di documentazione	»	173
Biblioteca	»	174
Attività editoriale	»	176
Attività di ricerca	»	181
Progetti d'Istituto	»	183
AIDS	»	197
Prospettive future	»	213
Progetti d'Istituto	»	215
Progetti del FSN	»	215
Allegato 1. Elenco delle pubblicazioni 1994	»	219
Progetto « Ambiente »	»	221
Progetto « Farmaci »	»	234

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Progetto « Patologia infettiva »	Pag.	238
Progetto « Patologia non infettiva »	»	251
Progetto « Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari »	»	266
Progetto « Sicurezza d'uso degli alimenti »	»	268

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ.

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934, dipende dal Ministro della sanità ed è dotato di strutture ed ordinamenti particolari e di autonomia scientifica. Dal 1978 l'Istituto è l'organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria l'Istituto ha, tra i suoi compiti fondamentali quello di svolgere attività di ricerca ai fini della tutela della salute pubblica. Esso collabora con il Ministro della sanità all'elaborazione e attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; a tal fine promuove anche programmi d'interesse nazionale in conformità con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale in collaborazione con le regioni le Unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere nonché con enti pubblici e privati. Promuove inoltre programmi di ricerca scientifica sui rapporti tra salute e ambiente e programmi e sperimentazioni cliniche di interesse nazionale da svolgere presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere.

Dal 1987/1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede (circa 5 per cento del finanziamento totale) sia in altre strutture di ricerca nazionali. In base all'articolo 12 del decreto legislativo n. 502 del 1992, dal 1993 sono stati assegnati all'Istituto dal Fondo sanitario nazionale finanziamenti per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale. I principali progetti sviluppati sono: Sangue; Trapianti di organo; Salute materno-infantile; Tubercolosi; Epatite virale; Terapia genica; Protoni in terapia oncologica; Sclerosi multipla.

L'Istituto stipula, inoltre, accordi di collaborazione con istituzioni nazionali o internazionali ricevendone talvolta contributi per lo svolgimento di particolari ricerche attinenti ai compiti istituzionali; nel contempo esso partecipa a progetti di attività e/o programmi di studio di enti e di istituzioni nazionali, finalizzati alla tutela della salute pub-

blica, o esteri e internazionali, tra i quali alcuni svolti in collaborazione con l'OMS e l'Unione europea.

L'Istituto provvede anche all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo; esegue accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici; compie accertamenti ed indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, aria, acque, luoghi di lavoro; elabora norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, prodotti, attività ed opere nel settore igienico-sanitario; effettua controlli su vaccini, farmaci e dispositivi medici, alimenti, presidi chimici e diagnostici previsti dalle norme interne e comunitarie; provvede alla conservazione, distribuzione e preparazione di standard biologici; classifica ed aggiorna l'elenco delle sostanze di cui è vietato l'uso nella pratica sportiva ed elabora ed aggiorna le norme relative all'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura; esercita vigilanza sugli istituti zooprofilattici; produce, su richiesta del Ministro della sanità, sostanze terapeutiche, profilattiche e diagnostiche; appronta ed aggiorna l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e preparati per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente; svolge funzioni di certificazione o di accreditamento dei laboratori di prova e degli organismi di certificazione previsti da norme comunitarie e da trattati internazionali nel settore della sanità pubblica.

Attività di consulenza è esplicata dall'Istituto, in collaborazione con altri enti, nel campo della produzione e impiego dell'energia termoelettrica, nucleare e delle sostanze radioattive, e di forme di energia usate a scopi diagnostici e terapeutici; consulenza è, inoltre, svolta per il governo e le regioni nell'ambito dei rispettivi piani sanitari e in campo ambientale per quanto attiene la tutela della salute pubblica.

Ultimi, ma non meno importanti, compiti dell'Istituto riguardano la promozione di convegni scientifici nazionali e internazionali e la partecipazione di propri esperti a tali convegni e ad altri su temi riguardanti i suoi compiti istituzionali; la pubblicazione dei risultati delle ricerche effettuate e in generale della documentazione scientifica elaborata o raccolta nell'interesse della sanità pubblica; l'organizzazione di corsi di formazione, perfezionamento e aggiornamento sulla salute pubblica e l'organizzazione sanitaria, rivolti agli operatori sanitari del paese.

ATTIVITÀ ISTITUZIONALE

INTRODUZIONE.

L'evento più rilevante del 1994 è stato il decreto sul riordino dell'Istituto (decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754 « *Regolamento concernente l'organizzazione ed il funzionamento dell'Istituto superiore di sanità* »), apparso sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 15 del 19 gennaio 1995.

RIORDINO DELL'ISTITUTO.

L'entrata in vigore di tale decreto, concernente il regolamento di organizzazione e funzionamento, ha completato la prima fase normativa di riordino dell'Istituto, iniziata con la Legge delega 23 ottobre 1992, n. 421 e con il Decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267.

Il Decreto legislativo n. 267 del 1993 sancisce il duplice ruolo dell'Istituto di ente strumentale e di ente di ricerca, dando ad esso autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

L'emanazione del nuovo regolamento (decreto del Presidente della Repubblica n. 754 del 1994) permette, quindi, una gestione amministrativa più agile, nonché una riorganizzazione tecnico-scientifica adeguata ai nuovi compiti e al progressivo sviluppo della ricerca in ambito nazionale e internazionale. Il regolamento ha, inoltre, introdotto alcune innovazioni di notevole portata. Il Comitato amministrativo viene trasformato da organo di gestione a organo di programmazione, mentre la gestione viene completamente demandata al Direttore dell'Istituto. Il Comitato scientifico, a sua volta, viene investito di una maggiore responsabilità, diventando organo di valutazione di merito di ogni attività scientifica. In tale ottica, è chiaro che tutta l'attività svolta dall'Istituto, sia di ricerca che di controllo, dovrà essere periodicamente valutata secondo i criteri in uso nella comunità scientifica internazionale.

Il decreto del Presidente della Repubblica n. 754 del 1994 prevede, inoltre, una revisione della struttura interna, articolata in dipartimenti, che tendono a coordinare il lavoro svolto da più laboratori e

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

servizi, al fine di un migliore utilizzo delle risorse, finalizzate a specifici programmi di attività scientifica.

RISORSE UMANE.

Per lo svolgimento delle proprie attività, l'Istituto si avvale di personale dipendente, organizzato secondo i profili professionali previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 12 febbraio 1991 n. 171, e di personale con incarichi temporanei di collaborazione (articolo 2 della Legge 7 agosto 1973, n. 519 e articolo 3 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754). In tabella 1 viene dato un quadro del personale di ruolo per gli anni 1990-1994.

Tabella 1. - Personale di ruolo 1990-1994

	1990	1991	1992	1993	1994
Dirigenti di ricerca	100	113	116	115	112
Primi ricercatori	99	103	98	106	124
Ricercatori	129	141	171	164	148
Primi tecnologi	-	-	-	-	3
Tecnologi	-	-	-	4	5
Dirigenti amministrativi	12	12	12	12	12
Funzionari amministrativi	85	81	73	77	79
Collaboratori tecnici enti ricerca	315	290	290	317	331
Collaboratori di amministrazione	120	116	113	105	106
Operatori tecnici	537	538	519	513	490
Ausiliari tecnici	13	13	13	5	3
Totale	1.410	1.407	1.405	1.418	1.413

Al momento, l'aumentata attività sia nel settore della ricerca, sia nei settori d'intervento, di consulenza e di controllo, pone l'Istituto in seria difficoltà per ciò che riguarda le risorse umane. Ad oggi esistono, infatti, 336 vacanze nell'organico; esse riguardano, per lo più, le carriere dei ricercatori e tecnologi, primi ricercatori e primi tecnologi e dei dirigenti di ricerca e dirigenti tecnologi, nonché la carriera dei collaboratori tecnici enti di ricerca, cioè unità di personale fortemente specializzato, come si conviene in un ente, unico in Italia, nel quale sono state accentrate quasi tutte le attività che riguardano la sanità pubblica.

La sovrabbondanza di operatori tecnici (+222) rispetto all'organico dell'Istituto rappresenta una situazione che va risolta. Anche se i collaboratori tecnici rappresentano il tipo di personale che può fornire un valido e tempestivo supporto ai compiti sempre più impegnativi nel settore delle attività istituzionali, in continua evoluzione, in realtà un ente di ricerca ha bisogno anche di forze lavoro per mansioni tecniche di laboratorio di livello inferiore. L'attuale numero è sicuramente in

esuberanza e potrà risultare inferiore con il passaggio di alcuni operatori nella carriera dei collaboratori, secondo la normativa del contratto in vigore.

Le attuali situazioni non equilibrate all'interno dei contingenti delle varie carriere dell'Istituto dovranno essere tenute nella debita considerazione, in occasione della prossima revisione delle piante organiche, così come imposto dalla vigente normativa (Legge n. 29 del 1993, articolo 30, comma 2).

In un istituto che si muove verso sempre più qualificanti e vasti ambiti di attività, l'istituzione del ruolo del tecnologo per la gestione dei servizi e il potenziamento della dirigenza amministrativa, che sta operando un continuo sforzo di razionalizzazione interna per assicurare crescenti livelli di efficacia, assumono sicuramente un notevole rilievo.

Il personale dotato di incarico temporaneo di collaborazione si compone, al 31 dicembre 1994, di 633 unità, di cui 295 con incarico di ricerca (47 per cento) e 338 con incarico di collaborazione tecnica (53 per cento). L'Istituto superiore di sanità, infatti, conferisce dal 1973 contratti di lavoro autonomo a persone estranee che collaborano alle attività di ricerca dell'Istituto stesso. Tale sistema, finalizzato a reperire risorse aggiuntive per i compiti di studio e di ricerca e per il loro supporto, trova la propria fonte normativa nell'articolo 3 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.

Alle attività dell'Istituto sono, inoltre, associati, per le collaborazioni alle ricerche, ricercatori universitari del CNR, dell'INFN e, in misura minore, personale delle aziende sanitarie. Alle attività di ricerca partecipano, infine, laureandi, dottorandi (220 al 31 dicembre 1994), borsisti che operano all'interno dei progetti quinquennali di ricerca e borsisti che operano all'interno del progetto nazionale di ricerca sull'AIDS. È importante sottolineare come l'opera di formazione sia profondamente radicata nella tradizione dell'Istituto, rappresentando un punto di connessione tra mondo accademico ed istituzionale. In tabella 2 viene riportato un quadro generale, dal 1990 al 1994, del personale non di ruolo.

Tabella 2. - Personale contrattista, borsista e ospite 1990-1994

	1990	1991	1992	1993	1994
Contrattisti	324	324	662*	652*	667*
Borsisti	30	30	22	22	57
Osnniti	246	246	223	272	249
Totale	600	600	907	946	973

* Di cui 142 collaboratori esterni del Progetto "Pertosse".

FINANZIAMENTI.

I dati relativi al bilancio dell'Istituto vengono riportati nella tabella 3 che suddivide i fondi assegnati, nell'arco degli ultimi cinque

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 3. - Fondi assegnati (milioni di lire) 1990-1994

Gestione di competenza	1990	1991	1992	1993	1994
Acquisto di beni e servizi	20.178	25.897	51.040	48.753	44.950
Spese per il personale	56.989	60.463	78.190	80.932	86.127
Spese per la ricerca scientifica	7.000	7.000	11.000	12.000	10.000
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000	4.000	-	-	-
AIDS	55.000	84.000	104.000	74.000	65.640
Totale	143.167	181.360	244.230	215.685	206.717
Finanziamenti da altri enti	1990	1991	1992	1993	1994
CNR	473	1.853	1.477	2.696	1.767
Ministero Affari Esteri	20.212	3.457	3.598	5.035	1.649
Altri enti pubblici e locali	2.115	824	3.791	1.085	1.072
Altre amministrazioni centrali	1.375	600	-	392	334
Finanziamenti dall'estero	3.230	1.100	3.551	5.747	7.235
Totale	27.405	7.834	12.417	14.955	10.290
Totale complessivo	170.572	189.194	258.647	230.640	217.007

anni, in due sezioni: la gestione di competenza, cioè i fondi assegnati all'Istituto per legge, e i finanziamenti extra-murali che provengono all'Istituto da altri enti nazionali ed internazionali come contributo per l'esecuzione di particolari ricerche che rientrano nei suoi settori di intervento istituzionale.

Come è ormai prassi comune in tutte le istituzioni di ricerca scientifica anche l'Istituto si avvale, inoltre, di convenzioni stipulate con organizzazioni pubbliche o private che conducono indagini e accertamenti nelle stesse sfere di interesse. Come emerge dai dati riportati in tabella 4, notevole è il numero di « convenzioni di ricerca » concordate, a livello nazionale, con il Consiglio Nazionale delle Ricerche e, in ambito comunitario, con l'Unione Europea (UE). Sotto la voce « altri » viene citato il numero complessivo di accordi intercorsi con enti nazionali, quali ministeri, enti locali, università, centri di ricerca, eccetera.

Tabella 4. - Convenzioni 1990-1994

Enti	1990	1991	1992	1993	1994
UE	23	10	9	33	42
CNR	26	45	43	56	99
OMS	5	1	6	7	5
Altri	114	41	26	64	62
Totale	168	97	84	160	208

In aggiunta ai finanziamenti suddetti, l'Istituto usufruisce di proprie entrate (tabella 5) che provengono dai servizi prestati in base alle

Tabella 5. - Consuntivo delle entrate (milioni di lire) 1990-1994

Entrate	1990	1991	1992	1993	1994
Controlli e altri servizi prestati	1.079	3.244	3.536	3.105	4.700

normative di legge. Rientrano in questa voce gli accertamenti inerenti ai dispositivi medici impiantabili, i controlli di stato, le analisi di revisione e gli altri servizi a pagamento resi a terzi.

RELAZIONI CON AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE ED ALTRI ENTI DI RICERCA.

L'Istituto superiore di sanità collabora con altre amministrazioni ed organizzazioni scientifiche a carattere nazionale per lo svolgimento di attività di ricerca attinenti in particolare ai suoi compiti istituzionali. Tali accordi perseguono l'obiettivo da un lato di facilitare quel rapido scambio di informazioni e di risultati, che è alla base del lavoro di ricerca, dall'altro di impegnare i ricercatori a partecipare ai bandi esterni di finanziamento alla ricerca in un continuo e serrato confronto con la comunità scientifica tutta.

In particolare, le collaborazioni più significative sono:

- a) con il CNR sull'ingegneria genetica e le biotecnologie, sui fattori di malattie e le applicazioni cliniche della ricerca oncologica;
- b) con l'INFN sulla fisica nucleare e subnucleare;
- c) con il Ministero dell'Ambiente sulla valutazione dell'impatto ambientale sulla salute umana;
- d) con il Ministero degli Affari Esteri nei campi della formazione di manager di sanità pubblica, di tecnici per la manutenzione di apparecchiature elettromedicali, per la lotta all'AIDS, alla malaria e alle zoonosi in paesi in via di sviluppo;
- e) con varie regioni nei campi dell'ambiente, della valutazione dei servizi sanitari e dell'epidemiologia.

RELAZIONI INTERNAZIONALI.

Nel quadro dei rapporti internazionali, le ricerche condotte in collaborazione (cfr tabella 4) con la UE, la FAO, l'OCSE e l'OMS inseriscono l'Istituto in quel contesto scientifico-sanitario che solo può assicurare il necessario sviluppo e l'ulteriore potenziamento delle attività svolte in questo settore nel nostro paese.

È stata pertanto da tempo avviata la cooperazione dell'Istituto superiore di sanità alle attività degli organismi scientifici sopranazionali con la partecipazione dei suoi esperti ai lavori dei diversi gruppi *ad hoc* istituiti dalle organizzazioni già menzionate per trattare temi sanitari specifici (malattie, farmaci, alimenti, ambiente). Questa attività è andata estendendosi anche in compiti di rappresentanza del nostro paese nelle commissioni e sottocommissioni che, nell'ambito dell'UE, hanno messo a punto e cureranno l'attuazione di un programma set-

toriale multiennale di ricerca nel campo della medicina e della sanità, dell'ambiente e delle biotecnologie. Soprattutto negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse dei ricercatori dell'Istituto nei confronti dei programmi europei con un intenso scambio e la presenza di collaboratori europei presso i laboratori dell'Istituto. Un ruolo speciale è stato assunto da ricercatori dell'Istituto (2 « Project leaders » e 2 Coordinatori di progetto) nell'ambito dei progetti tematici Biomed 1 ed Ambiente.

La progressiva attuazione del trattato di Maastricht prevede una serie di attività operative da parte dell'Istituto. Per quanto riguarda le problematiche connesse con la valutazione delle specialità medicinali, l'attuazione nell'Unione Europea della nuova legislazione in materia di medicinali, ha stabilito le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali, per uso umano e veterinario. In tale ambito, l'Istituto è stato particolarmente coinvolto sia per quanto riguarda i farmaci classici che quelli prodotti mediante l'uso di biotecnologie. In quest'ultimo settore, esperti dell'Istituto hanno partecipato ad alcune riunioni del Comitato per le Specialità Medicinali (CPMP), istituito con la Direttiva 75/319/CEE del maggio 1975, e hanno rivestito il ruolo decisivo e continuativo nell'ambito della procedura denominata « di concertazione » (Direttiva 87/22/CEE), mediante la partecipazione ad un gruppo *ad hoc* creato al fine di assistere il Comitato nella valutazione di tali prodotti. Tale gruppo, denominato *Ad Hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy*, venne praticamente istituito contemporaneamente alla procedura di concertazione e ha costituito, dal 1986 sino ad oggi, una struttura fondamentale per quanto riguarda la valutazione della qualità di tali prodotti innovativi e l'elaborazione di linee guida sul controllo di prodotti biologici e biotecnologici, nonché sul controllo lotto per lotto (controllo di stato) dei vaccini e degli emoderivati. Tale attività, tendente ad armonizzare i criteri scientifici e procedurali di valutazione a livello europeo, è stata anche estesa agli Stati Uniti e al Giappone, nell'ambito di un processo denominato « International Conferences on Harmonisation ». I membri del Working Party on Biotechnology/Pharmacy sono esperti con competenze tecnico-scientifiche nei vari settori della biologia cellulare, della biologia molecolare, della virologia dell'immunologia e dei prodotti biologici in genere, e i delegati per l'Italia, che hanno anche agito come « rapporteur » per alcuni prodotti esaminati nell'ambito della procedura di concertazione, sono stati sempre scelti tra gli esperti dell'Istituto superiore di sanità. Inoltre, un esperto dell'Istituto è stato membro permanente di un altro gruppo di lavoro specificamente dedicato ai Radiofarmaci.

Pertanto, nel settore dei prodotti biologici e biotecnologici (vaccini, prodotti da DNA-ricombinante, anticorpi monoclonali, altri prodotti ad alta tecnologia, allergeni), l'Istituto superiore di sanità ha svolto a livello europeo un ruolo assai incisivo, ricavando da tale esperienza elementi importanti applicabili anche a livello nazionale specie nello sviluppo e definizione di criteri nuovi di valutazione della qualità dei farmaci e nell'introduzione di nuovi approcci da seguire nelle procedure di controllo di stato dei prodotti biologici.

L'Istituto è anche la sede della « Commissione per la Farmacopea ufficiale italiana » e fornisce i propri esperti quali delegati presso la

Commissione per la Farmacopea europea. Anche tale attività è stata strettamente connessa con l'evoluzione attualmente in atto a livello europeo nel settore dei farmaci, evoluzione che ha richiesto l'impiego di un pannello sempre più esteso di competenze nell'ambito degli esperti dell'Istituto.

L'Istituto partecipa alla Pharmaceutical Inspection Convention che riunisce, oltre ai paesi dell'Unione europea, Australia, Canada e Giappone al fine di realizzare il riconoscimento reciproco dei laboratori di controllo per i farmaci. Come naturale conseguenza i laboratori di controllo dei medicinali hanno iniziato ad elaborare procedure di lavoro (standard di qualità) basate su linee guida internazionali, al fine di accettare e scambiare risultati analitici derivanti da controlli effettuati a livello dei singoli paesi (in questo contesto, il Laboratorio di Chimica del Farmaco dell'Istituto ha organizzato ad Erice, dal 3 al 5 ottobre 1994, il III Seminario internazionale dei rappresentanti dei laboratori di controllo dei paesi aderenti al PIC), nonché informazioni sull'attività e sui problemi emersi in relazione ai controlli. L'espletamento di tale attività richiede una stretta osservanza delle « buone norme di laboratorio », e delle « linee guida internazionali per la garanzia della qualità del controllo ».

In collaborazione con centri europei dell'UNICEF, si è giunti all'elaborazione del piano di formazione dei medici di medicina generale e di medicina di famiglia nei territori dell'ex Jugoslavia e del piano di riorientamento del sistema di medicina scolastica a Sarajevo, in Bosnia.

Tra le attività svolte in collaborazione con agenzie internazionali, si segnalano, in particolare, le seguenti:

controllo e valutazione della qualità dei servizi materno-infantili nei Caraibi anglofoni, con la Pan American Health Organization;

« essential district library » (EDL) con UNICEF, OMS, TALC (Teacher AIDS Law Costs) in Tanzania e Uganda e con la cooperazione italiana in Egitto;

studio sulla comunicazione efficace nei programmi di assistenza sanitaria di base in Bourkina Faso, Senegal e Guinea Bissau, in collaborazione con la London School of Hygiene e il locale Ministero della sanità;

studio sui bisogni formativi del personale sanitario in Palestina, con l'UNICEF;

organizzazione interna e gestione di biblioteca per la scuola di sanità pubblica dello Stato del Cearà, Brasile, con BIS (Banca interamericana di sviluppo) e UNICEF;

studio sui sistemi informativi manageriali decentrati, in Tanzania, con l'UE, l'Università di Liverpool e la Fondazione medica africana di Nairobi;

studio sui determinanti del contagio tubercolare e sulla gestione economica del programma nazionale di lotta alla tubercolosi in Indonesia, con l'UE, l'Università di Amsterdam e il locale Ministero della sanità;

analisi della situazione sanitaria e valutazione dei servizi sanitari urbani a Mostar, Herzegovina, per l'UE;

studio di fattibilità per la creazione di una scuola per operatori sanitari di livello intermedio in Eritrea, con l'OMS.

In collaborazione con enti nazionali, sono state condotte le seguenti attività:

gestione della componente di monitoraggio del programma di assistenza tecnica di Alessandria d'Egitto, in collaborazione con il Centro di medicina tropicale e il Ministero per gli affari esteri;

partecipazione con il Ministero per gli affari esteri ai programmi di assistenza tecnica sanitaria ed economica contestuali ai negoziati multilaterali di pace in Medio-oriente, con l'organizzazione e la gestione della prima conferenza internazionale israelo-palestinese sulla sanità pubblica nei territori occupati, organizzata presso l'Istituto;

studio sui criteri gestionali, e i bisogni formativi derivanti, dei programmi sanitari decentrati in Tanzania, quarta fase;

assistenza tecnica alla Direzione generale per la cooperazione allo sviluppo del Ministero per gli affari esteri (DGCS/MAE) per il supporto e il riorientamento tecnico-scientifico dei docenti medici dell'ex università nazionale somala, assistenza tecnica al nucleo operativo per le emergenze della DGCS/MAE, con missioni di studio e valutazione in Burundi, Palestina, nei territori dell'ex-Yugoslavia, Etiopia, Eritrea, Yemen, Egitto.

ATTIVITÀ DI CONTROLLO E CONSULENZA.

Secondo quanto stabilito dalla legge n. 519 del 1973, articolo 1, comma « elle », l'Istituto è sede della « Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti tecnici farmaceutici di nuova istituzione », che ha il compito di esprimere parere sull'innocuità e l'efficacia dei nuovi farmaci prima dell'immissione sul mercato. Il numero delle pratiche espletate dal 1990 al 1994 viene riportato nella tabella 6.

Tabella 6. - *Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione 1990-1994*

Pratiche pervenute	1990	1991	1992	1993	1994
Espletate:					
- con parere favorevole	24	15	31	14	6
- con parere non favorevole	1	9	29	-	-
In corso di esame	17	1	8	6	3
Restituite al Ministero	2	1	2	2	-
Totale	44	26	70	22	9

Prelievi e trapianti di organi e tessuti.

Sempre nel settore ispettivo, l'Istituto svolge un ruolo di coordinamento operativo nazionale delle attività di prelievo e di trapianto di organi e tessuti, effettua ispezioni ed esprime pareri in merito al rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (tabella 7).

Tabella 7. - Ispezioni effettuate e pareri espressi per il rilascio e/o rinnovo 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) 1990-1994

Organi (prelievo e/o trapianto)	1990	1991	1992	1993	1994
Cartilagine-auricolare	-	-	-	1	-
Cornea	12	11	15	15	-
Cuore	1	5**	1	4	1
Cuore-polmone	-	-	-	2	-
Cute	1	3	-	-	1
Fegato	5	8	8	1	1
Fegato associato a rene	-	-	1	-	-
Intestino	-	-	1	-	-
Osso-cartilagine, tendine	2	3	2	-	-
Pancreas	4	2	8	1	-
Pancreas nel diabetico	-	-	1	-	-
Parti anatomiche osteo-articolari	-	-	1	-	-
Polmone	4	3	-	1	-
Rene	7	2	10	8	1
Rene pediatrico	-	-	-	-	1
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	-	-	1	-
Rene-pancreas	-	-	2	1	-
Uretere	-	-	1	-	-
Totale	36	37	51	35	5

* La legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cura private.

** Le cinque ispezioni citate nel 1991 comprendono anche casi di trapianto cuore-polmone.

L'Istituto è, infatti, sede della Consulta tecnica permanente sui trapianti d'organo eseguiti in Italia. Nel 1994, la Consulta ha intrapreso le seguenti attività:

- 1) raccolta ed elaborazione dei dati inerenti l'attività di prelievo e trapianto di tutte le regioni per gli anni 1992-1994;
- 2) definizione del ruolo del coordinatore di trapianto regionale e ospedaliero;
- 3) proposta di struttura di una rete telematica di collegamento tra il Centro di riferimento nazionale e i Centri interregionali;
- 4) definizione delle procedure per lo scambio di organi per urgenza ed eccedenza tra aree interregionali;

5) ideazione e valutazione di spot televisivi per l'incentivazione alla donazione;

6) organizzazione di un corso di formazione per formatori locali di operatori nel settore dei trapianti, in collaborazione con il Progetto EDHEP (European Donor Hospital Education Programme);

7) programmazione del controllo di qualità dei laboratori di tipizzazione tissutale su circa 45 laboratori da includere nel primo controllo che verrà effettuato nel 1995.

Gli interventi in corso di attuazione sono:

1) L'attivazione della rete telematica di collegamento tra il Centro nazionale di riferimento e i Centri interregionali. È ostacolo di fatto a tale attivazione la mancata aggregazione delle regioni del centro-sud in un unico Centro interregionale; la costituzione e la partecipazione dei 3 Centri interregionali, ai sensi del decreto del Presidente della Repubblica 1° marzo 1994, è elemento essenziale e indispensabile per il funzionamento della rete.

2) L'attivazione del Centro nazionale di riferimento, presso l'Istituto superiore di sanità, che dovrà istituire il Registro nazionale dei trapianti.

Dato che l'Italia è all'ultimo posto per donazioni tra i paesi europei più avanzati, l'obiettivo principale della Consulta tecnica permanente è anche quello di portare il nostro paese a livelli vicini allo standard medio europeo. Nonostante un aumento rispetto al 1993 delle donazioni (da 6,2 a 7,9 donatori per milione di abitanti) e dei trapianti (circa il 20 per cento di aumento per quelli di rene), la situazione rimane ancora difficile. In futuro, il conseguimento degli obiettivi prioritari potrebbe portare a un maggiore incremento del numero dei donatori.

Risonanza magnetica nucleare.

Un altro settore, in cui l'Istituto interviene, è quello del controllo delle installazioni di apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica nucleare. I dati relativi alle domande di autorizzazione all'installazione pervenute in Istituto, agli accertamenti e ai pareri tecnici elaborati vengono riassunti nella tabella 8, che mostra la situazione relativa agli ultimi 5 anni e riporta, in nota, i compiti specifici e le modalità di intervento demandati all'Istituto dalle normative vigenti.

Sperimentazione animale.

In accordo con quanto stabilito dal decreto legislativo n. 116 del 27 gennaio 1992, e dal decreto ministeriale 286 del 31 gennaio 1992, nel 1994 è iniziata l'attività di consulenza sulle procedure di sperimentazione animale che per essere effettuate necessitano di una preventiva autorizzazione in deroga del Ministro della sanità.

Ciò ha costituito una notevole sollecitazione culturale per l'Istituto, in considerazione sia della vastità dei campi di interesse scienti-

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

fico in relazione ai quali sono pervenute le richieste, sia per le ricadute e le implicazioni connesse alla valutazione di attività di utenti che appartengono a tutte le componenti del mondo scientifico (istituti pubblici, università, CNR, enti privati).

Tabella 8. - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature diagnostiche a Risonanza Magnetica Nucleare, nel periodo 1990-1994

	Presidi	1990	1991	1992	1993	1994
Domande di autorizzazione all'installazione e uso pervenute all'ISS	Pubblici	3	3	9*	10*	10*
	Privati	34	14	29*	7*	13*
Accertamenti ispettivi dell'ISS	Pubblici	2	11	0	0	0
	Privati	24	37	1	0	0
Pareri tecnici elaborati dall'ISS	Pubblici	2	13	0	0	0
	Privati	23	40	1	0	0

* A seguito dal DM 2 agosto 1991, dal 1992 il parere in merito all'installazione di apparecchiature diagnostiche a RM del gruppo A (sino a 2 tesla) è di competenza della regione o della provincia autonoma e la vigilanza, nel rispetto delle disposizioni in materia di requisiti e controlli di sicurezza, è demandata all'autorità sanitaria locale.

L'Istituto effettua controlli sulle installazioni in opera su richiesta del Ministero della Sanità, della regione o provincia autonoma o su iniziativa propria e riceve per conoscenza dai presidi le comunicazioni di avvenuta installazione con la relativa documentazione tecnico-scientifica

L'installazione e l'esercizio delle apparecchiature RM del gruppo B (oltre 2 tesla) sono subordinate ad autorizzazione del Ministero della Sanità, previo esame della documentazione da parte dell'Istituto

Questa attività è stata coordinata dal Servizio qualità e sicurezza della sperimentazione animale nell'ambito del Comitato tecnico-scientifico del servizio stesso. Al 31 dicembre 1994 sono pervenute 116 richieste di autorizzazione per un totale di 361 progetti.

Nell'ambito dell'Istituto le attività di ricerca e controllo connesse con l'utilizzo di animali di laboratorio sono riconducibili, in estrema sintesi, a 229 progetti sperimentali.

Controlli, pareri e ispezioni.

In tabella 9 sono riportati i dati relativi ai controlli, pareri e ispezioni effettuati nel 1994.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 9a. - Controlli 1990-1994

Settori e tipi di attività	1990	1991	1992	1993	1994
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	537	955	1.500	960	302
Alimenti lipidici	463	500	420	211	205
Chimica dei cereali	323	300	390	250	147
Contaminazione da contenitori	35	8	-	30	43
Controlli istologici e biotossicologici	41	14	-	-	-
Dietetici	228	282	76	46	27
Igiene delle tecnologie alimentari	569	635	525	584	446
Microbiologia degli alimenti	699	474	503	557	196
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	847	607	181	219	50
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	265	259	177	237	376
AMBIENTE					
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	87	70	160	107	2
Analisi chimiche e microbiologiche di fanghi industriali e civili e del suolo	27	-	29	-	13
Analisi chimiche di TCDD e affini	100	100	174	-	293
Analisi quali-quantitative di amianto ed altre fibre minerali	113	96	19	6	3
Controlli in ambienti confinati	-	13	-	-	-
Controlli biotossicologici	142	37	-	228	2
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	6	5	5	7	-
Pesticidi	126	131	144	-	58
Radiazioni ionizzanti	3	2	21	-	-
Radiazioni non ionizzanti	2	-	-	-	-
FARMACI					
Albumina e altri emoderivati	-	1	1	7	1
Analisi elementari	3.500	2.503	2.800	2.683	-
Diagnostici <i>in vitro</i>	303	207	213	229	223
Immunoglobuline	40	34	73	41	44
Presidi chimici	1	-	-	-	1
Presidi medico-chirurgici	581	391	400	166	181
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	-	1	3	-	3
- Vaccini batterici	86	-	76	84	56
- Vaccini virali	295	230	311	168	131
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	4	3	-	3	2
- Vaccini batterici	18	20	11	30	16
- Vaccini virali	55	60	37	34	19
Soluzioni infusionali	30	14	6	26	6
Sostanze ad azione curarizzante	72	47	-	1	-
Specialità medicinali	148	171	120	129	689
Cosmetici	1	1	2	3	-

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 9a. - *Segue*

Settori e tipi di attività	1990	1991	1992	1993	1994
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	667	1.281	1.337	1.289	1.597
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1.682	916	1.105	754	994
Identificazione e tipizzazione di virus influenzali	46	86	55	.	83
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	165	117	105	105	50
Sorveglianza	1	1	1	3	3
Totale	12.308	10.572	10.980	9.197	6.262

Tabella 9b. - *Pareri 1990-1994*

Settori e tipi di attività	1990	1991	1992	1993	1994
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	30	20	20	13	95
Alimenti lipidici	10	8	4	9	8
Biotossicologia	5	6	5	10	
Chimica dei cereali	25	14	20	14	6
Contaminazione da contenitori	30	32	-	-	30
Dietetici	11	16	5	10	10
Microbiologia degli alimenti	10	11	6	12	37
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	17	-	-	15	5
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	328	299	109	280	483
Tecnologie alimentari	12	14	12	14	20
AMBIENTE					
Ambienti confinati	2	35	8	-	9
Amianto ed altre fibre minerali	7	16	1	7	7
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	31	12	28	12	15
Inquinanti delle acque	10	21	6	-	48
Inquinanti atmosferici	24	12	5	-	20
Inquinanti del suolo e fanghi	54	54	5	-	24
Mutagenesi/cancerogenesi	12	62	24	31	3
Pesticidi	224	163	355	36	64
Radiazioni ionizzanti	19	10	12	11	11
Radiazioni non ionizzanti	11	18	14	21	15
Valutazioni chimico-tossicologiche	32	117	51	74	105

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 9b. - *Segue*

Settori e tipi di attività	1990	1991	1992	1993	1994
FARMACI					
Additivi per uso zootecnico	2	2	5	15	5
Albumina e altri emoderivati	1	21	24	17	800
Diagnostici <i>in vitro</i>	660	759	825	866	13
Epidemiologia veterinaria	2	-	-	-	14
Immunoglobuline	39	14	41	18	16
Presidi chimici	-	-	-	-	-
Presidi medico-chirurgici	558	399	614	596	390
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	4	14	7	10	2
- Vaccini batterici	11	6	8	23	12
- Vaccini polisaccaridici	1	2	-	-	-
- Vaccini virali	12	-	-	9	6
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	-	-	2	-	2
- Vaccini batterici	10	-	5	34	15
- Vaccini virali	44	70	78	30	9
Soluzioni infusionali	-	-	5	-	1
Specialità medicinali	441	148	198	84	340
Cosmetici	10	10	10	17	27
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	15	7	6	12	402
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	-	-	1	16	97
SPERIMENTAZIONE ANIMALE					
Autorizzazioni in deroga	-	-	-	-	116
VARIE	68	61	110	77	312
Totale	2.782	2.453	2.629	2.393	3594

Tabella 9c. - *Ispezioni 1990-1994*

Settori	1990	1991	1992	1993	1994
ALIMENTI	2	65	58	121	147
AMBIENTE	8	3	21	7	42
FARMACI	33	23	20	3	-
MALATTIE INFETTIVE	7	-	-	10	8
Totale	50	91	99	141	197

ATTIVITÀ CULTURALE E DIDATTICA.

I compiti dell'Istituto relativi alla formazione e all'aggiornamento del personale del servizio sanitario nazionale (SSN) si sono tradotti, a partire dal 1982, in piani didattici annuali, grazie all'iniziativa e all'impegno di numerosi laboratori e servizi e della stessa Segreteria per le attività culturali, che svolge un ruolo di coordinamento nella definizione e presentazione del piano annuale e nell'organizzazione e gestione delle attività didattiche. La collaborazione fra le varie strutture dell'Istituto ha consentito lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale, che hanno attirato l'attenzione degli operatori sanitari e riscosso un successo apprezzabile.

Riguardo ai corsi di specializzazione ed aggiornamento in materia di sanità pubblica, il programma di formazione dei formatori è stato ideato allo scopo di approfondire principi e metodi per la costruzione, realizzazione e valutazione di progetti didattici, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione, non solo per coloro che promuovono e organizzano tale attività in strutture dell'SSN, quali regioni, USL, eccetera, ma anche nei confronti della docenza interna. L'esperienza consolidata nell'ambito dell'organizzazione, gestione e consulenza si è sviluppata, dunque, anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina.

Nell'anno 1994 sono stati organizzati, nell'ambito del piano annuale dell'Istituto, 45 corsi di specializzazione e aggiornamento, a livello nazionale, rivolti agli operatori dell'SSN, per complessive 1.304 ore di formazione.

Alle iniziative hanno partecipato 1.404 operatori sanitari a livello regionale, multizonale e delle USL, dei quali 732 uomini e 672 donne. La maggioranza di coloro che si sono iscritti e che hanno preso parte ai corsi è risultata costituita da laureati in medicina (figura 1).

Nella figura 2 vengono illustrati i dati, in percentuale, relativi agli enti di appartenenza dei partecipanti e nella tabella 10 viene riportata la distribuzione regionale delle domande di iscrizione e del numero dei partecipanti. Si rammenta, a tale proposito, che nell'ambito della selezione dei candidati, in base ai profili professionali risultanti dai *curricula* presentati e ai requisiti previsti per ciascun corso, il criterio applicato è anche quello che prevede un'equa rappresentanza regionale.

I docenti ed esercitatori che hanno preso parte all'attività del 1994 risultano come segue: 328 unità di personale dell'ISS (51 per cento) e 313 di personale esterno (49 per cento); di quest'ultimo, il 43 per cento proviene da università ed enti di ricerca, il 24 per cento da personale dell'SSN, il 12 per cento da personale di ministeri vari, il 15 per cento da organismi internazionali e da enti diversi, il 6 per cento da regioni e province.

Sono stati effettuati anche due corsi, promossi dalla Biblioteca, dedicati alla consultazione delle fonti bibliografiche in formato elettronico e all'introduzione alle fonti informative WHO che hanno suscitato notevole interesse fra gli utenti interni ed esterni all'Istituto.

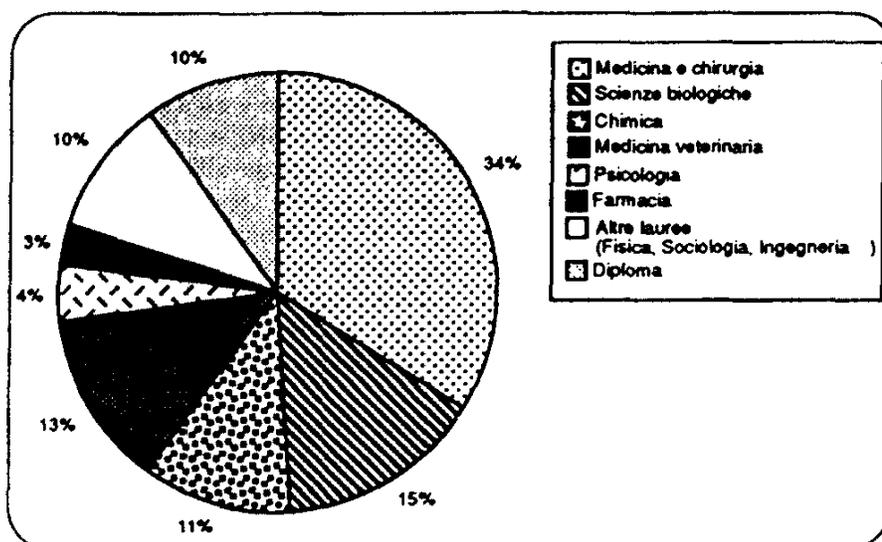


Figura 1. - Distribuzione in percentuale dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento in funzione del titolo di studio (anno 1994)

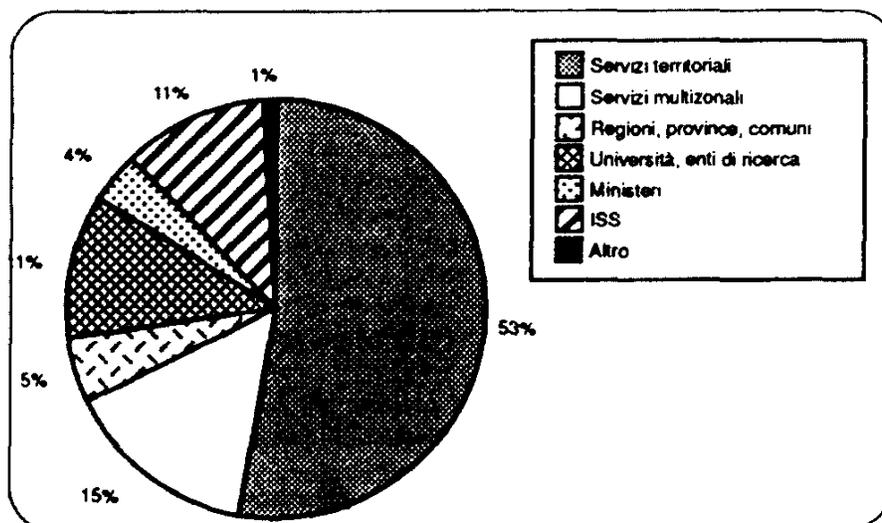


Figura 2. - Distribuzione in percentuale dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento secondo le diverse strutture di appartenenza (anno 1994)

Tabella 10. - *Distribuzione regionale delle domande di iscrizione e dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento (anno 1994)*

Regioni	Domande di iscrizione	Partecipanti
1 Piemonte	96	40
2 Valle D'Aosta	10	8
3 Lombardia	186	87
4 Trentino Alto-Adige	33	22
5 Friuli-Venezia Giulia	42	23
6 Veneto	156	73
7 Liguria	86	41
8 Emilia-Romagna	187	84
9 Toscana	354	137
10 Umbria	76	43
11 Marche	89	39
12 Lazio	1.085	493
13 Abruzzo	143	55
14 Molise	14	10
15 Campania	217	92
16 Puglia	104	33
17 Basilicata	46	21
18 Calabria	53	21
19 Sicilia	108	46
20 Sardegna	61	36

Un corso (« Grafica editoriale e videoimpaginazione ») è stato dedicato esclusivamente al personale dell'Istituto, interessato alla composizione di testi scientifici mediante personal computer, anche per attuare le disposizioni relative alla gestione delle risorse umane di cui al punto 4 dell'articolo 7 della legge n. 29 del 1993 (modificata dall'articolo 5 della legge n. 546 del 1993). Il corso, organizzato dal Servizio per le attività editoriali, è stato ripetuto sei volte per soddisfare le oltre 150 richieste di adesione pervenute, ottenendo un notevole riscontro in consensi e partecipazione.

Alle iniziative sopra indicate vanno poi aggiunti il « Corso teorico-pratico sugli anticorpi monoclonali » e il corso « Management of malaria and other tropical diseases control programmes », indirizzati entrambi a specifici partecipanti.

Nell'ambito delle attività svolte dal « Centro collaborativo OMS per la formazione e la ricerca nei sistemi sanitari di base », il corso master « International course for primary health care managers at district level in developing countries (ICHM) » è giunto alla sua ottava edizione con pieno successo, sancito dai riconoscimenti ottenuti in campo internazionale e, soprattutto, dall'ampia adesione dell'uditorio tecnico-scientifico, ben dimostrata dalla partecipazione alle attività di numerosi esperti di varie scuole ed organizzazioni e dal costante ele-

vato numero di domande di ammissione (circa 400 anche per l'anno 1994), provenienti da vari paesi, compresi quelli del bacino nordamericano ed europeo orientale. Tutti i candidati prescelti sono stati intervistati preliminarmente a cura dello staff del Centro o del personale di cooperazione sanitaria presente presso le rappresentanze italiane, con ciò contribuendo a mantenere i rapporti di stretta collaborazione con gli esperti sanitari del Ministero per gli affari esteri.

In merito all'attività congressuale, sono stati tenuti 43 congressi/convegni, di cui 11 a carattere internazionale e 18 ospitati, per un totale di 84 giornate.

I congressi organizzati dall'Istituto sono stati 19, mentre quelli organizzati congiuntamente ad altre istituzioni 12, di cui 3 hanno utilizzato per l'organizzazione delle manifestazioni agenzie esterne.

L'esigenza sorta di analizzare le registrazioni dei dati relativi all'attività congressuale è dovuta essenzialmente alla necessità di migliorare i suoi canali di diffusione. L'analisi porterà a rivedere i modelli di tipo tradizionale finora seguiti e svilupparne nuovi, al fine di potenziare il servizio e ottenere migliori risultati.

Per questo motivo si è proceduto all'analisi dei dati relativi a 15 manifestazioni, per le quali sono state registrate 1.745 presenze, che sono state suddivise (figura 3) secondo la tipologia dell'ente di appartenenza.

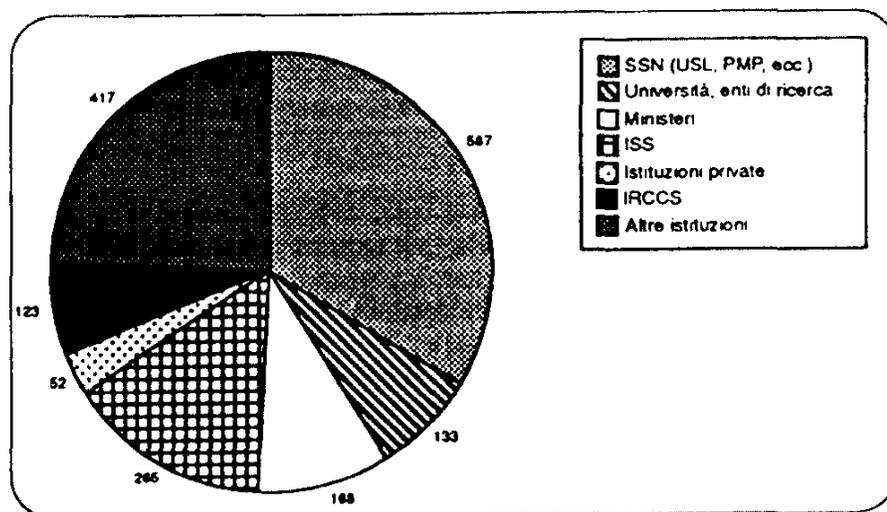


Figura 3. - Distribuzione dei partecipanti ai congressi secondo la tipologia dell'ente

Per quanto riguarda le conferenze (66) organizzate dall'Istituto e tenute nel suo ambito, va messa in rilievo la partecipazione di ricercatori esterni (italiani e stranieri) che sono risultati 44.

La tabella 11 dà un quadro riassuntivo del numero delle manifestazioni tenute negli 1990-1994, al fine di rilevarne l'andamento.

Tabella 11. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto 1990-1994

	1990	1991	1992	1993	1994
Congressi	56	57	41	52	49
Corsi	43	46	48	42	45
Conferenze e seminari	61	68	59	63	80
Riunioni di commissioni	131	40	49	40	47

ATTIVITÀ DI DOCUMENTAZIONE.

L'attività di informazione in linea è nata nel 1976, allorché l'Istituto, tramite il suo Servizio documentazione, è diventato centro di riferimento nazionale del sistema MEDLARS, base bibliografica di letteratura biomedica della National Library of Medicine (NLM), Bethesda, Md., USA.

Al fine di migliorare la qualità dei servizi offerti al personale dell'Istituto, il Servizio documentazione ha avviato sperimentalmente, limitandolo ad una stretta utenza, il cosiddetto « file transfer » via Internet. Alla base dell'innovazione intrapresa c'è l'estensione dell'uso della rete Internet, che è stata impiegata per trasferire sull'elaboratore del richiedente le ricerche bibliografiche « on line » condotte sugli archivi NLM. Grazie a questa opportunità, il ricercatore, invece del consueto tabulato a stampa, riceve direttamente sul proprio computer i risultati della ricerca bibliografica che può elaborare secondo le sue specifiche esigenze (editing secondo criteri personalizzati, creazione di basi di dati attraverso l'integrazione delle informazioni ricevute con quelle provenienti da altre fonti, eccetera). Questo procedimento, attualmente applicato su scala ridotta, sarà in seguito aperto a tutto l'Istituto come conseguenza della diffusione della rete Internet o della creazione di una rete locale.

Altra iniziativa che ha riscosso particolare consenso da parte degli utenti riguarda il Medline su CD-Rom, consultabile presso il Servizio documentazione. Su questa versione il servizio ha aggiunto al campo « source » (indicazione bibliografica del periodico su cui il lavoro è stato pubblicato) un'annotazione, in virtù della quale l'utente è in grado di conoscere se il periodico citato è presente o meno in Istituto e, in caso affermativo, la sua collocazione. Nella pratica routinaria della ricerca bibliografica questo si traduce in un notevole risparmio di tempo e in un sensibile snellimento delle operazioni per il recupero delle pubblicazioni originarie.

Quale centro nazionale di riferimento per l'uso del MEDLARS, il Servizio documentazione, come è prassi consolidata, assiste l'utenza MEDLARS italiana in tutte le diverse fasi della ricerca interattiva dell'informazione, rispondendo puntualmente alle innumerevoli richieste di consulenza e supporto inoltrate dai centri collegati (tabella 12).

Tabella 12. - Utenti MEDLARS (anno 1994)

Utenti N.	Ore di collegamento	Attività didattica N. partecipanti
162	4.780	58

Il servizio è, altresì, impegnato nell'attività di formazione dell'utente MEDLARS, per cui sono stati organizzati 3 corsi d'istruzione all'uso del sistema. Al consueto corso di introduzione, in cui sono stati presentati i principi fondamentali di interrogazione degli archivi NLM, se ne sono affiancati altri due che hanno avuto per oggetto l'informazione tossicologica ed oncologica. Inoltre, per rispondere a specifiche esigenze espresse dagli utenti, è stato organizzato un corso di perfezionamento, in cui i partecipanti hanno appreso l'uso di tecniche e modalità di ricerca più sofisticate.

In tabella 13 vengono elencate le principali banche e le basi di dati accessibili « on line » presso l'Istituto con i tempi di collegamento per l'interrogazione degli archivi, mentre nella tabella 14 viene riportato il numero delle ricerche bibliografiche effettuate nel 1994.

Tabella 13. - Banche e basi di dati "on line" e tempi di collegamento (anno 1994)

Banche/basi di dati	Ore di collegamento
National Library of Medicine (NLM), Bethesda	781
European Space Agency Information Retrieval System (ESA/IRS), Frascati (Roma)	270
Scientific Technical Network (STN), Karlsruhe	80
DATA-STAR, Berna	48
Altre	5

Tabella 14. - Ricerche bibliografiche effettuate nel 1994

Ricerche bibliografiche	"On line"	Su CD-Rom
4.453	4.363	90

BIBLIOTECA.

L'attività della Biblioteca si è sviluppata lungo alcune direttrici fondamentali volte a favorire lo sviluppo del servizio informativo a favore della comunità scientifica sia interna che esterna all'Istituto.

Gli obiettivi programmati per l'anno 1994 si sono articolati nei seguenti aspetti:

ampliamento delle raccolte documentarie, sia al fine di incrementare il patrimonio della Biblioteca parallelamente all'estendersi degli orizzonti della ricerca scientifica, sia per assicurare la completezza dei fondi posseduti;

acquisizione di materiale in formato elettronico, in risposta alle aspettative di innovazione tecnologica da parte dell'utenza, nonché in adesione ad una politica di salvaguardia degli spazi; piena fruibilità di detto materiale tramite la realizzazione di nuove postazioni di lavoro per la consultazione;

cooperazione con biblioteche di istituti simili, al fine di realizzare un'effettiva condivisione delle risorse documentarie attraverso l'interconnessione di cataloghi automatizzati, a livello nazionale e internazionale;

completamento della gestione automatizzata delle varie funzioni biblioteconomiche, in particolare riguardo al trattamento del materiale periodico;

formazione dell'utenza attraverso l'organizzazione di incontri didattici, mirati ad assicurare una maggiore conoscenza delle fonti informative disponibili e l'autonomia nella consultazione;

aggiornamento professionale del personale, tramite attività di studio e di ricerca e attraverso la partecipazione a corsi e congressi del settore, allo scopo di raggiungere l'elevato standard di qualità ormai indispensabile nella gestione di una moderna biblioteca;

studio dei collegamenti in rete, principalmente in Internet, in collaborazione con il Servizio elaborazione dati; tale studio è stato ulteriormente approfondito nel corso dell'anno, ed ha consentito la consultazione dei cataloghi di biblioteche a livello internazionale, operazioni di « file transfer » per il recupero di archivi di dati (in particolare delle basi dati WHO di Ginevra) e l'utilizzazione della posta elettronica.

Il ruolo di riferimento primario assunto dalla Biblioteca nell'ambito della ricerca biomedica è confermato dall'incremento dell'utenza rispetto al 1993 (+29 per cento). La figura 4 riporta un'analisi della tipologia di questa, suddivisa per ente di provenienza.

Va sottolineato il ruolo che ha assunto la Biblioteca dal 1991 quale WHO/DC (World Health Organization/ Documentation Centre) per l'Italia, con l'integrazione delle proprie forze di lavoro con quelle di altre strutture informative dell'Istituto, tra le quali, primariamente, il Servizio documentazione.

La costituzione del Centro trae giustificazione dall'esigenza di consentire il recupero da parte dell'utenza di quell'immenso, preziosissimo patrimonio scientifico costituito dalla cosiddetta « documentazione WHO ». Si tratta di una documentazione estremamente complessa che tocca praticamente tutte le questioni medico-sanitarie che si presentano nel mondo e richiedono di essere trattate a volte nei

loro aspetti globali, a volte a livello del singolo morbo riscontrato in segmenti etnici particolari.

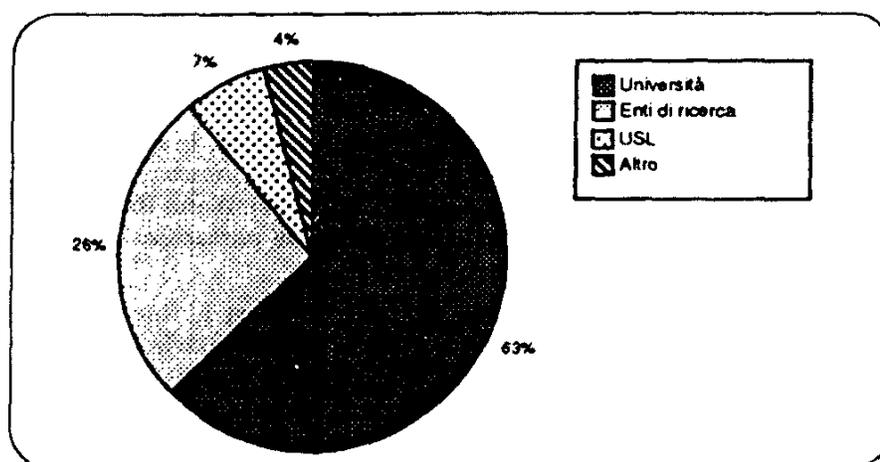


Figura 4. - Provenienza degli utenti esterni della Biblioteca

La stessa popolazione degli studiosi che dà vita a questa documentazione origina da una grande moltitudine di paesi, ivi compresi – e con incremento esponenziale – quelli appena emergenti o in via di sviluppo.

ATTIVITÀ EDITORIALE.

L'attività svolta dal Servizio per le attività editoriali dell'Istituto è stata caratterizzata da un insieme integrato di iniziative di cui si dà un breve cenno qui di seguito.

Annali.

In merito alla pubblicazione degli *Annali dell'Istituto superiore di sanità* si riporta, in tabella 15, un quadro d'insieme dell'attività di redazione svolta per gli anni 1990-1994.

Tabella 15. - Annali dell'Istituto Superiore di Sanità: attività di redazione anni 1990-1994

Anno	Suppl.	Pagine N.	Articoli N.	Articoli Personale ISS	Recensioni N.	Recensioni Pubbl. OMS	Copie stampate	Copie spedite
1990	1	476	57	19	17	-	3.892	3.623
1991	-	730	97	20	27	17	3.760	3.328
1992	-	620	97	23	9	10	3.280	2.905
1993	2	935	86	18	25	6	5.493	5.070
1994	-	474	58	30	16	14	2.512	2.373

Serie AIDS/OMS.

Nel corso del 1994 è proseguita la pubblicazione dei fascicoli della *Serie AIDS/OMS*, per un numero complessivo di 10 fascicoli. L'OMS si è rivolto, infatti, all'Istituto per la divulgazione sul territorio nazionale delle sue linee guida per la realizzazione di un programma nazionale di lotta contro l'AIDS. La traduzione in lingua italiana delle suddette linee è stata effettuata sotto la responsabilità del Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto, in collaborazione con il Servizio per le attività editoriali. Questi opuscoli sono stati creati allo scopo di dare un contributo alle varie autorità nazionali nel far fronte all'emergenza AIDS; forniscono informazioni sull'istituzione e l'organizzazione di un programma nazionale per la prevenzione e il controllo dell'epidemia, definendo gli obiettivi del programma, la messa a punto di strategie, l'identificazione di attività appropriate e la valutazione dell'entità e delle tendenze della malattia.

Notiziario.

Relativamente al *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*, la « newsletter » mensile edita a cura del Servizio per le attività editoriali, dedicata all'informazione corrente sulle attività istituzionali, si registra un incremento notevole di richieste, in modo particolare da parte del personale sanitario proveniente dalle USL e dai presidi multizonali di prevenzione di tutte le regioni italiane. Ciò ha permesso una diffusione capillare sul territorio nazionale di quelle che sono le ricerche e gli studi in corso di svolgimento, nonché dei servizi che l'Istituto può offrire e delle iniziative che vi hanno luogo.

Per una visione dettagliata delle richieste pervenute negli ultimi cinque anni (1990-1994) si presentano i dati in forma schematica in tabella 16.

Rapporti tecnici.

Per quanto riguarda la produzione di letteratura grigia, nel 1994 sono stati presentati per la pubblicazione 36 rapporti e ne sono stati stampati 50 (considerando anche i rapporti presentati negli anni precedenti).

Oltre alla distribuzione curata da ciascun laboratorio dell'Istituto, il Servizio per le attività editoriali gestisce direttamente un indirizzario di « scambi e omaggi » che derivano da rapporti istituiti nel corso degli anni con biblioteche, centri di documentazione, servizi di indicizzazione ed analisi, assessorati alla sanità, USL, ospedali » eccetera. L'indirizzario « rapporti » del Servizio per le attività editoriali consta attualmente di 190 indirizzi, di cui 172 in Italia e 18 all'estero. Per alcuni indirizzi (60) viene effettuato un invio selettivo in base ai campi di interesse dei richiedenti, nel tentativo di soddisfare il maggior numero di richieste. Per una visione più dettagliata delle richieste pervenute negli anni 1990-1994, la tabella 17 dà una visione generale di tutte le richieste di rapporti pervenute, suddivise per regioni.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 16. - Richieste del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Anni 1990-1994

Anni	1990	1991	1992	1993	1994	Totale
Abruzzo	1	-	1	5	1	8
Basilicata	-	1	-	4	1	6
Calabria	-	-	1	2	1	4
Campania	-	2	2	2	2	8
Emilia-Romagna	4	8	10	4	11	37
Friuli-Venezia Giulia	2	1	2	2	2	9
Lazio	6	18	18	6	9	56
Liguria	3	6	3	2	3	17
Lombardia	5	17	26	18	9	75
Marche	2	-	1	2	2	7
Molise	-	1	-	-	1	2
Piemonte	2	8	2	12	10	34
Puglia	1	11	3	1	2	18
Sardegna	1	-	6	-	2	9
Sicilia	1	1	-	1	2	5
Toscana	9	6	10	3	4	32
Trentino-Alto Adige	-	2	-	-	2	4
Umbria	2	2	2	1	1	8
Valle d'Aosta	-	-	1	-	1	2
Veneto	2	4	10	3	12	31
Totale	41	88	98	79	77	372

Tabella 17. - Richieste di Rapporti ISTISAN e Serie Relazioni. Anni 1990-1994

Anni	1990	1991	1992	1993	1994	Totale
Abruzzo	5	6	9	3	1	24
Basilicata	6	1	4	5	0	16
Calabria	5	1	-	-	24	30
Campania	12	-	6	14	0	32
Emilia-Romagna	132	101	80	69	141	523
Friuli-Venezia Giulia	31	23	10	1	15	80
Lazio	121	39	64	63	71	358
Liguria	12	31	21	31	17	112
Lombardia	127	94	87	67	103	478
Marche	8	6	9	38	17	78
Molise	10	3	6	4	1	24
Piemonte	23	22	10	19	56	130
Puglia	16	22	3	10	10	61
Sardegna	-	-	4	2	27	33
Sicilia	13	-	5	25	4	47
Toscana	38	89	68	39	38	272
Trentino-Alto Adige	4	14	3	2	24	47
Umbria	24	7	6	12	30	79
Valle d'Aosta	-	10	24	-	0	34
Veneto	89	57	57	50	57	310
Totale	676	526	476	454	636	2.768

Opuscoli.

Nel corso del 1994 sono stati pubblicati i seguenti opuscoli, in lingua italiana:

- 1) opuscolo sulla malaria;
- 2) opuscolo per lo sviluppo dei trapianti in Italia;
- 3) pieghevole sul telefono verde AIDS.

Sul tema del primo opuscolo effettuato, è stato progettato, realizzato e montato lo stand che l'Istituto ha presentato a Fondi (LT) in occasione della mostra « Storia della lotta alla malaria nel territorio Pontino e Fondano » (Fondi, 21-30 ottobre 1994). Per questa mostra sono stati realizzati otto poster a colori con fotografie, grafici e testi che mostrano il ruolo dell'Istituto superiore di sanità nella lotta contro la malaria, il dépliant sulla malaria, rivolto ai ragazzi delle scuole medie inferiori, e un opuscolo a colori della manifestazione.

Audiovisivi.

È stato, inoltre, realizzato il cortometraggio « L'Istituto superiore di sanità nella lotta contro la malaria ». Tale lavoro ha impegnato il personale, sia sul piano tecnico che creativo, con una ricerca iconografica delle immagini storiche prese dall'archivio fotografico dell'Istituto, con il trattamento mediante software delle immagini stesse, riversate con effetti speciali, doppiaggio e composizione delle musiche, su videocassette in formato VHS e Betacam.

In occasione del « Dibattito-incontro per lo sviluppo dei trapianti in Italia », tenutosi a Roma il 24 settembre 1994, presso il CNR, il Servizio per le attività editoriali ha realizzato l'opuscolo per lo sviluppo dei trapianti in Italia e i relativi manifesti e locandine.

Sono stati, infine, realizzati tre spot pubblicitari per la campagna informativa volta alla sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulle donazioni di organi.

Basi di dati.

Presso il Servizio attività editoriali è, inoltre, operante, dal 1994, una base di dati di letteratura specializzata, collegata al Servizio bibliotecario nazionale (SBN), nata nell'ambito delle iniziative definite e promosse dalla legge finanziaria per l'anno 1988 per il potenziamento del sistema infrastrutturale della ricerca scientifica. Si è giunti, pertanto, alla realizzazione di due basi di dati: una relativa alla letteratura grigia ed una relativa allo spoglio di periodici. Le due basi sono organizzate come archivi separati e indipendenti dal sistema indice di SBN, consultabili in linea da tutti i poli collegati.

ATTIVITÀ DI RICERCA

PROGETTI D'ISTITUTO.

L'attività di ricerca dell'Istituto superiore di sanità è stata fino ad oggi fondata su programmi costruiti entro linee autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti che operano nell'Istituto e validate dal Comitato scientifico. Le ricerche, fin dalla metà degli anni '80, sono state organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno consentito il conseguimento di risultati scientifici di rilievo.

I piani scientifici quinquennali (Ambiente; Farmaci; Patologia infettiva; Patologia non infettiva; Sicurezza d'uso degli alimenti; Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari) fissano solo gli obiettivi scientifici, descrivendo il bilancio preventivo per ciascun anno, gli aspetti di spesa e non quelli di programma, resi ora possibili dal decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.

È opportuno sottolineare come l'attività di ricerca nel piano quinquennale 1991-1995, pur originando da linee autonomamente proposte dai ricercatori, abbia avuto la sua genesi nelle attività di servizio che l'Istituto è chiamato a svolgere nell'ambito del Servizio sanitario nazionale.

Si dà di seguito la sintesi dell'attività svolta nell'ambito dei progetti d'Istituto, mentre il consuntivo del programma quinquennale 1991-1995 sarà pubblicato a parte allo scadere dei termini stabiliti.

Progetto « Ambiente ».

Il progetto quinquennale di ricerca « Ambiente » è articolato in 15 sottoprogetti (più un progetto speciale « Struttura della materia »), per un totale di 106 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1: Antiparassitari e sostanze pericolose.

Sottoprogetto 2: Bioelementi e ambiente.

Sottoprogetto 3: Fibre e polveri minerali.

Sottoprogetto 4: Modelli e metodi di valutazione del rischio genotossico e cancerogeno.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Sottoprogetto 5: Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico.

Sottoprogetto 6: Sostanze chimiche esistenti: selezione di priorità mediante modelli matematici e saggi di screening tossicologico.

Sottoprogetto 7: Ecotossicità e destino ambientale.

Sottoprogetto 8: Processi atmosferici e qualità dell'aria.

Sottoprogetto 9: Qualità dell'acqua.

Sottoprogetto 10: Qualità del suolo e rifiuti.

Sottoprogetto 11: Modelli di previsione dell'impatto delle sostanze chimiche sulla salute e l'ambiente.

Sottoprogetto 12: Epidemiologia ambientale.

Sottoprogetto 13: Radiazioni ionizzanti.

Sottoprogetto 14: Radiazioni non ionizzanti.

Sottoprogetto 15: Radioattività ambientale.

Progetto speciale: Struttura della materia.

Tra i criteri principali che hanno ispirato la formulazione di questo progetto va ricordata anzitutto l'esigenza di concentrare e ottimizzare l'attività di ricerca, controllo ed emergenza dell'Istituto superiore di Sanità su specifiche problematiche ambientali, che hanno diretta importanza per la salute umana, riguardanti agenti chimici, fisici e biologici, ritenute prioritarie sia a livello internazionale (CEE, OMS, OCSE) che nazionale (Comitato scientifico dell'ISS, Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale, CNR, Università) e dettate da precise domande d'intervento del paese sia a livello centrale (Ministero della Sanità, Ministero dell'ambiente, Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica) che periferico (Regioni, PM, USL). Altro criterio fondamentale è stato quello di cercare di superare schemi progettuali e operativi nonché competenze di singoli laboratori o reparti, attraverso programmi collaborativi atti a consentire l'approccio interdisciplinare. Vale la pena ricordare che il progetto « Ambiente » dell'ISS, che in modo più preciso potrebbe essere chiamato « Ambiente e salute », ricopre sia le aree-problema indicate come prioritarie dalla « Commissione nazionale per la ricerca scientifica e tecnologica ambientale », istituita con decreto 8 febbraio 1989 dal Ministero dell'ambiente, di concerto con il Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, che le aree di ricerca previste a livello comunitario (esempio Step, Environment, eccetera) e, infine, quelle definite dai tre centri europei OMS « Ambiente e salute » (Bilthoven, Nancy e Roma).

Pur in una struttura così complessa come quella del progetto « Ambiente », è possibile raggruppare i sottoprogetti in alcuni filoni principali. Un primo filone riguarda i sottoprogetti 4, 5 e 6 e parte dei sottoprogetti 1 e 8, volti allo studio, su base sperimentale e teorica, dell'identificazione e valutazione dei rischi tossicologici, a breve e lungo termine, delle sostanze chimiche. In tale settore è presente sia la ricerca di base, ad esempio con studi sui meccanismi di azione a livello cellulare, biochimico e molecolare, che la ricerca applicata, con indagini basate sulla valutazione degli effetti tossici (a breve e lungo

termine) di sostanze chimiche e/o miscele complesse di grande rilevanza ambientale.

In tale contesto importanti contributi sono stati realizzati con lo sviluppo e l'applicazione di modelli e metodi innovativi, sia sperimentali che teorici, per la determinazione di parametri di rischio tossicologico a breve e lungo termine, per il monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione umana ad agenti mutageni e cancerogeni, per stime anche quantitative di rischio, per l'analisi esplorativa di banche dati e per analisi QSAR.

Un sottoprogetto (7) è focalizzato su studi di ecotossicità, con particolare riguardo all'ecosistema acquatico, e di destino ambientale di importanti sostanze chimiche, quali ad esempio diossine e pesticidi clorulati, sostanze persistenti. In tale contesto, importanti contributi sono stati realizzati con l'applicazione di saggi e modelli biotossicologici, microbiologici, chimico-analitici e matematici.

I sottoprogetti 1, 2 e 3 sono fondamentalmente volti alla caratterizzazione e determinazione di parametri chimici e biotossicologici in matrici ambientali, biologiche e nella dieta. Al riguardo, contributi significativi sono stati realizzati con indagini di tipo chimico-analitico, tossicologico (studi di genotossicità, embriotossicità e tossicità riproduttiva molecolare) ed epidemiologico (rischio oncologico) su antiparassitari e sostanze pericolose (sottoprogetto 1).

I risultati ottenuti nel sottoprogetto 2, basato su studi su bioelementi quali Ni, Cr, Hg, Cd, Cu, Zn, Al, Sn, sottolineano l'importanza crescente degli aspetti di speciazione chimica da un lato e del controllo di qualità dall'altro. L'elaborazione di nuove metodologie analitiche ha permesso la determinazione di elementi anche a livello di ng/g in matrici d'interesse sia sanitario che ambientale. I risultati finora ottenuti contribuiscono ad una migliore comprensione dei meccanismi di azione degli elementi chimici nei sistemi biologici.

Riguardo al sottoprogetto 3, interessanti contributi sono stati realizzati nell'ambito delle ricerche epidemiologiche sul mesotelioma pleurico associato alla produzione di cemento-amianto, degli studi sull'esposizione ad inquinanti atmosferici in soggetti umani con diverse esposizioni a polveri, oltre che al fumo di sigarette, e infine in studi di correlazione tra misure di concentrazioni di amianto mediante microscopia e diffrazione a raggi X.

I sottoprogetti 8, 9 e 10 sono volti essenzialmente alla qualità dei comparti aria, acqua e suolo, con indagini di tipo chimico, genotossico ed epidemiologico (8), chimico e microbiologico (9), chimico e gestionale (10).

Il sottoprogetto 11 ha ottenuto risultati significativi nello sviluppo e nell'applicazione di modelli matematici di previsione dell'impatto delle sostanze chimiche sulla salute e sull'ambiente.

Il sottoprogetto 12 ha realizzato interessanti contributi soprattutto per quanto riguarda l'esposizione umana ad agenti cancerogeni nell'ambiente di lavoro industriale, nonché negli istituti di ricerca.

I sottoprogetti 13, 14 e 15 riguardano diversi aspetti delle radiazioni ionizzanti e non. In particolare, il sottoprogetto 13 ha ottenuto interessanti risultati riguardo alle metodologie di rivelazione e misura

di radiazioni ionizzanti, sui loro effetti biologici in sistemi sperimentali e relativi modelli interpretativi e, infine, su indirizzi e metodi di radioprotezione. Contributi significativi sono stati ottenuti nell'ambito del sottoprogetto 14 sulle problematiche dei campi elettrici e magnetici a frequenza industriale, con riferimento soprattutto alle linee ad alta tensione, nonché sull'impatto ambientale e sanitario delle emittenti radiotelevisive ed, infine, sui livelli di esposizione a radiazione UV. Nell'ambito del sottoprogetto 15 contributi rilevanti sono stati realizzati con indagini di radioattività ambientale, mirate alle caratteristiche delle sorgenti radioattive, al trasferimento attraverso l'ambiente della radioattività alla popolazione e al destino dei radionuclidi nei diversi compartimenti del corpo umano. In tale contesto, sono state progettate e messe a punto tecniche di misurazione adeguate ad elaborati modelli di calcolo, con l'obiettivo principale di valutare l'esposizione della popolazione o di gruppi di essa alle radiazioni ionizzanti, al fine di valutare i rischi associati e proporre metodologie di prevenzione adeguate.

Infine, nell'ambito del progetto speciale « Struttura della materia », che riunisce linee di ricerca di base su sistemi fisici e biologici, contributi rilevanti sono stati ottenuti nel campo delle reti neurali e della dinamica delle macromolecole, nelle indagini sulle correlazioni tra modifiche strutturali indotte sul DNA da agenti fisici e chimici e variazioni conformazionali; in quelle riguardanti la determinazione di parametri termodinamici associati all'introduzione di un singolo danno indotto alla UV in oligonucleotidi sintetici; continua, inoltre, il programma per la progettazione e realizzazione di sistemi di controllo per una nuova macchina acceleratrice in costruzione presso i Laboratori nazionali di Frascati; prosegue infine lo studio della teoria microscopica della struttura nucleare e dell'interazione elettrone-nucleo.

Progetto « Farmaci ».

Il progetto si articola su 7 sottoprogetti comprendenti 33 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1: Studio dell'invecchiamento cerebrale e di modelli sperimentali delle demenze senili.

Sottoprogetto 2: Farmacologia previsionale.

Sottoprogetto 3: Struttura, attività dei farmaci.

Sottoprogetto 4: Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci.

Sottoprogetto 5: Abuso di droga e tossicodipendenze.

Sottoprogetto 6: Farmacocinetica.

Nel corso dell'anno l'attività scientifica è proseguita secondo i programmi prefissati e i risultati che possono essere considerati di maggiore rilevanza scientifica sono sommariamente riportati come segue:

1) osservazioni di differenze fra le aree cerebrali dei meccanismi di transduzione dei recettori NMDA metabotropi;

2) dimostrazione di un possibile ruolo dei neurosteroidi nella tolleranza all'effetto sedativo delle benzodiazepine;

3) definizione delle interconnessioni fra gangli della base e circuiti ippocampali nel controllo dei fenomeni mnemonici e cognitivi;

4) modulazione ormonale sugli effetti analgesici ed epiletogeni degli oppiacei mediati dai recettori oppioidi μ e δ (antagonismo) e K (sinergismo);

5) approfondimento del ruolo inibitorio dei recettori dell'adenosina nella regolazione della trasmissione dopaminergica nel corpo striato;

6) modulazione da parte dell'ossido nitrico sulla liberazione del fattore endoteliale rilasciante nelle vene safene umane utilizzate per il by-pass coronarico;

7) approfondimento delle conoscenze sui meccanismi molecolari coinvolti dell'attivazione spontanea (ovvero in assenza di un agonista) del recettore mutante α 2-adrenergico, che ha subito una sostituzione nella sequenza aminoacidica a livello del dominio per l'interazione con il meccanismo di trasduzione;

8) caratterizzazione del sito di interazione della molecola del mebendazolo (atomo di azoto N3) con i siti recettoriali specifici;

9) sintesi di un nuovo composto ad azione selettiva sul recettore A2 dell'adenosina superiore a quella dei composti attualmente disponibili;

10) identificazione di nuovi composti con potenziale attività citotossica e antimalarica dalle piante della medicina tradizionale;

11) individuazione dei fattori che maggiormente influiscono sulla contaminazione secondaria di soluzioni iniettabili nelle fiale di vetro tipo O, P, C e sull'accumulo di impurezze utilizzate per l'ossigenoterapia domiciliare;

12) acquisizione di metodi analitici per la definizione di purezza enantiomerica di alcuni derivati dell'acido tiaprofenico e di β -bloccanti;

13) valutazione delle impurezze di degradazione indotte sui farmaci antibiotici a seguito di irradiazione con raggi γ ;

14) dimostrazione del fatto che l'attività immunomodulante della morfina è correlabile a quella sul sistema nervoso centrale;

15) caratterizzazione dell'effetto dell'AZT nel ridurre l'attivazione del gene del recettore dell'IL-2;

16) dimostrazione dell'esistenza di un certo grado di attività immunomodulante da parte dei farmaci antiepilettici;

17) dimostrazione del fatto che i bambini e gli adolescenti esposti al fumo passivo mostrano patologie all'apparato respiratorio di gravità proporzionale ai livelli di cotinina nelle urine.

Le attività relative al controllo di sostanze stupefacenti e psicotrope hanno riguardato soprattutto gli indicatori nell'epidemiologia

dell'abuso di droga e i trattamenti dei tossicodipendenti nei servizi pubblici dopo gli esiti referendari e le linee guida del Ministero della Sanità.

Progetto « Patologia infettiva ».

Il progetto, articolato in 7 sottoprogetti comprendenti 59 linee di ricerca, ha confermato nel 1994 l'elevata produttività scientifica media già profilatasi negli anni precedenti, sia a livello qualitativo che quantitativo.

Sottoprogetto 1: *Biologia e genetica molecolare.*

Sottoprogetto 2: *Epidemiologia dell'AIDS.*

Sottoprogetto 3: *Immunomodulatori, citochine e chemioterapia.*

Sottoprogetto 4: *Meccanismi di trasmissione dell'infezione.*

Sottoprogetto 5: *Meccanismi di virulenza.*

Sottoprogetto 6: *Modelli animali.*

Sottoprogetto 7: *Tecniche diagnostiche avanzate.*

Nell'ambito del sottoprogetto « Biologia e genetica molecolare », risultati di particolare interesse hanno riguardato la struttura fine dei cromosomi in *Plasmodium*, l'osservata persistenza del virus influenzale nel suino associata a variabilità antigenica, l'inibizione specifica della sintesi proteica virale in cellule infettate con HIV in risposta al trattamento con interferon.

Tra i principali risultati del sottoprogetto « Epidemiologia dell'AIDS », vanno segnalati alcuni studi di notevole rilievo a cominciare da quello che ha visto il contributo di ricercatori dell'Istituto nell'ambito del Gruppo di studio europeo sull'AIDS, relativo alle differenze di sopravvivenza riscontrate in pazienti europei nel decennio 1979-1989; nel quadro dello studio italiano sulla sieroconversione è stata altresì studiata la progressione della malattia in 854 tossicodipendenti eterosessuali di ambedue i sessi; uno studio condotto in collaborazione con l'OMS ha riguardato poi la prevalenza dell'infezione da HIV e la frequenza di comportamenti a rischio in tossicodipendenti sotto trattamento e non di cinque città italiane; uno studio caso-controllo ha valutato inoltre il trattamento con metadone quale fattore determinante di riduzione del rischio di infezione da HIV tra i tossicodipendenti; di indubbio rilievo scientifico-sanitario sono infine i dati pubblicati alla fine del primo anno di attività del sistema italiano di sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse.

Il sottoprogetto « Immunomodulatori, citochine e chemioterapia » ha contribuito anch'esso assai efficacemente allo sforzo di ricerca sull'AIDS con una serie di ricerche di elevato interesse applicativo: dalla valutazione clinicomicologica del fluconazolo nella profilassi secondaria della candidiasi esofagea in pazienti con AIDS; alla dimostrazione del ruolo protettivo dell'interleukina-2 nei riguardi dei fenomeni apoptotici cui vanno incontro le cellule infettate da HIV; alla comparazione delle prognosi a lungo termine di pazienti con AIDS trattati e non con zidovudina; all'evidenziazione del ruolo dell'interferon-beta

endogeno nella restrizione della replicazione di HIV in monocitima-crofagi umani. Di notevole interesse, sempre nello stesso sottoprogetto, sono risultate inoltre le ricerche sulle infezioni micotiche in altri ospiti immunocompromessi quali i pazienti neutropenici.

Dal sottoprogetto « Meccanismi di trasmissione dell'infezione » sono stati ottenuti dati di notevole rilievo diagnostico-epidemiologico quali quelli riguardanti la prevalenza delle infezioni da leptospira nella popolazione italiana; quelli relativi a incidenza e fattori di rischio in Italia per l'epatite acuta non-A, non-B e per l'epatite B nei bambini, nel personale sanitario e nei militari; quelli riguardanti la leishmaniosi viscerale in gravidanza; i dati sull'anofelismo residuo in Italia, con particolare riferimento alle regioni centro-meridionali, e più in genere i « trends » epidemiologici della malaria nel nostro paese; e, infine, in un settore di indubbio rilievo sanitario, anche per le pesanti implicazioni economiche, i dati epidemiologici relativi ai fattori di rischio, nelle unità di chirurgia e terapia intensiva, per le infezioni associate ai cateteri venosi centrali.

Nell'ambito del sottoprogetto « Meccanismi di virulenza » la tematica delle infezioni associate ai cateteri intravascolari è stata ulteriormente affrontata sul piano clinico-sperimentale, attraverso indagini microbiologiche e ultrastrutturali su cateteri espuntati da pazienti ospedalizzati, volte ad individuare i fattori favorenti la colonizzazione microbica dei cateteri stessi. Di notevole interesse ed attualità nell'ambito dello stesso sottoprogetto sono stati inoltre gli studi sull'associazione tra sindrome emolitica uremica e infezione da ceppi di *Escherichia coli* produttori di verocitotossina; sul meccanismo d'azione di alcune nuove esotossine prodotte da differenti batteri intestinali, sia aerobi che anaerobi; sulle tossinfezioni alimentari da *Salmonella enteritidis*; sulle coinfezioni rotavirus-poliovirus, sulle enteriti acute infantili da rotavirus e sul loro trattamento tramite somministrazione di immunoglobuline per via orale; e, infine, sull'attività *in vitro* di sei antibiotici intracellulari nei riguardi di ceppi di *Legionella pneumophila* isolati dall'uomo.

Il sottoprogetto « Modelli animali », in cui sono state convogliate tutte quelle ricerche per le quali era necessaria la messa a punto o la disponibilità di un idoneo modello sperimentale, ha prodotto anch'esso alcuni brillanti risultati che vanno dalla prima descrizione di un effetto enterotossico di *Cryptosporidium* sull'intestino umano; alle prospettive di profilassi vaccinale e trattamento farmacologico delle vaginiti da *Candida*, aperte dagli interessanti dati ottenuti impiegando un modello murino; alla definizione delle proprietà immunobiologiche di anticorpi monoclonali murini anti-*Brucella*.

Le « Tecniche diagnostiche avanzate » sono l'oggetto del settimo sottoprogetto che annovera tra i suoi risultati di maggior rilievo la messa a punto di tecniche immunodiagnostiche avanzate per l'echinococcosi e l'encefalopatia spongiforme bovina, nonché di un saggio di citotossicità per la rivelazione di ceppi enterotossigenici di *Bacteroides fragilis*.

Particolare menzione merita infine il progetto « Pertosse » che ha avuto lo scopo di valutare comparativamente due nuovi vaccini acellu-

lari e un vaccino convenzionale a cellule intere contro la pertosse. Tale progetto, avviato nel 1992 con la sponsorizzazione del NIAID-NIH statunitense, ha rappresentato il primo studio randomizzato e controllato per la valutazione dell'efficacia di un vaccino condotto nel nostro paese, e ha riguardato una coorte di 15.601 bambini. Con la fine del 1994 si è conclusa la raccolta dei dati relativi alla sicurezza, immunogenicità ed efficacia assoluta dei vaccini studiati.

Progetto « Patologia non infettiva ».

Il progetto quinquennale di ricerca « Patologia non infettiva » si articola in 10 sottoprogetti, per un totale di 60 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1: Fisiopatologia cellulare.

Sottoprogetto 2: Immunologia.

Sottoprogetto 3: Malattie ereditarie congenite ed errori congeniti del metabolismo.

Sottoprogetto 4: Malattie cardiovascolari e degenerative.

Sottoprogetto 5: Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo.

Sottoprogetto 6: Meccanismo di azione di agenti con attività antitumorale.

Sottoprogetto 7: Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche.

Sottoprogetto 8: Biologia e fisiopatologia comportamentale.

Sottoprogetto 9: Neurobiologia.

Sottoprogetto 10: Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative.

Il consuntivo scientifico delle attività svolte nell'ambito del progetto, anche sulla base delle pubblicazioni edite nel 1994, è assai lusinghiero nel suo complesso; si sottolinea, infatti, che tutti i sottoprogetti hanno offerto pubblicazioni di rilievo, che hanno portato ad un avanzamento significativo delle conoscenze lungo le linee programmatiche previste. A titolo di esempio, si possono ricordare le indagini su:

a) la correlazione *in vivo* tra espressione di IFN- α 1 in cellule tumorali e innesco di fenomeni immunologici anti-tumorali;

b) gli stimoli facilitanti la persistenza della presentazione di antigeni solubili da parte di cellule dendritiche umane, in collaborazione con il Basel Institute of Immunology; soprattutto;

c) un gruppo di studi sulle basi molecolari e cellulari dell'ematopoiesi e della proliferazione T linfocitaria; ed infine

d) lo studio degli effetti della citochina ematopoietica LIF sugli astrociti umani embrionali in coltura.

Progetto « Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari ».

Il progetto si articola in 7 sottoprogetti per un totale di 36 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1: La salute nel settore materno infantile.

Sottoprogetto 2: La qualità dell'assistenza sanitaria.

Sottoprogetto 3: Emodialisi.

Sottoprogetto 4: L'abuso di sostanze psicotrope: alcool e sostanze stupefacenti.

Sottoprogetto 5: Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita.

Sottoprogetto 6: Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e in citoistopatologia.

Sottoprogetto 7: Salute mentale ed anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia.

Il sottoprogetto « La salute nel settore infantile » ha prodotto moltissime informazioni sia nell'ambito della sorveglianza epidemiologica dell'interruzione volontaria della gravidanza che nello studio dell'infertilità e della sterilità della donna e più recentemente anche dell'uomo. Rilevante è stato il ruolo svolto nell'ambito dello studio degli ipertiroidismi congeniti e della procreazione medicoassistita con l'istituzione di registri presso l'Istituto. Sono proseguite le indagini sierologiche che permettono di concludere che la circolazione del morbillo può essere controllata e ridotta purché si utilizzino le strategie adatte. Sono proseguiti gli studi relativi alle allergie e alla malattia emolitica.

Il sottoprogetto « La qualità della assistenza sanitaria » ha raggiunto risultati molto interessanti. Nell'ambito della farmacoepidemiologia e della prescrizione dei farmaci ha operato prevalentemente in due aree:

a) studi sull'utilizzazione dei farmaci basati sulla tecnica del « proling practive patterns », finalizzati a conoscere come i farmaci sono prescritti nella pratica medica corrente;

b) studi di epidemiologia eziologica mirati alla definizione dei profili di sicurezza e alla valutazione comparata del rapporto rischio/beneficio dei farmaci.

Per la valutazione degli esiti dell'attività ospedaliera è ora attiva una « base di dati » relativa ai ricoveri di tre regioni per 4 anni e sono state fatte misure di utilizzazione delle risorse e di qualità dell'assistenza utili per il finanziamento, la gestione interna e la promozione della qualità. L'attività di informatizzazione del medico di base ha permesso di selezionare un campione di medici di base rappresentativi della realtà nazionale per la raccolta di dati selezionati dei loro archivi.

È stata messa a punto e verificata sul campo una versione aggiornata del sistema computerizzato dell'anagrafe vaccinata al fine di implementare un sistema di sorveglianza delle coperture vaccinali.

Il sottoprogetto « Emodialisi » ha conseguito tutti gli obiettivi che si era posto al momento della sua costituzione. Si è chiarito il ruolo di alcune sostanze tossiche presenti nel paziente uremico e la migliore comprensione dell'attività del sistema di detossificazione cellulare in questi pazienti ha permesso di individuare parametri più specifici e

sensibili di adeguatezza della dialisi. Si è infine accertato l'effetto svolto dalle apparecchiature per emodialisi (filtri, tubi, eccetera) sul sistema immunitario del paziente.

Parte di questo lavoro sarà continuato con l'apporto di un gruppo di ricerca dell'Università di Loma Linda (USA) da cui è pervenuta richiesta di collaborazione in seguito alla diffusione dei risultati ottenuti in Istituto.

Nell'ambito del sottoprogetto « L'abuso di sostanze psicotrope: alcool e sostanze stupefacenti » sono proseguite le attività relative all'uso di indicatori epidemiologici per le tossicodipendenze da droga, per lo studio della qualità degli accertamenti relativi alle tossicodipendenze, per l'individuazione precoce dei fattori che predispongono all'abuso di droga e di alcool, per il trattamento dei tossicodipendenti.

La « Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita » si è concentrata su temi in parte nuovi, in parte già affrontati nel passato. In particolare sono stati affrontati i problemi dell'epidemiologia e della prevenzione relativi a incidenti stradali, incidenti domestici, incidenti nello sport e nel tempo libero, incidenti nella scuola, violenza, tossicodipendenze, alcolismo. Si è creata una piattaforma organica per lo sviluppo integrato di queste tematiche così profondamente interconnesse.

Il sottoprogetto « Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e in citostopatologia » ha ottenuto i seguenti risultati.

Le attività svolte relative alla tematica « Salute mentale ed anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia » possono essere ricondotte a due tematiche principali:

- a) epidemiologia valutativa dei servizi per gli anziani;
- b) epidemiologia in salute mentale.

L'epidemiologia valutativa ha affrontato i seguenti temi:

1) perfezionamento di strumenti per valutazione di routine degli esiti e dell'impegno assistenziale;

2) predisposizione di standard per iniziative di « accreditamento tra pari » delle residenze socioassistenziali per gli anziani.

Per quanto riguarda la prima area è stata sviluppata una nuova versione dello strumento VALGRAF da utilizzare come parte integrante della cartella infermieristica assistenziale per un « follow-up » nel tempo delle condizioni di autonomia/disabilità dell'anziano, sia ricoverato, sia assistito a domicilio.

Per il secondo punto è iniziata l'applicazione del manuale dell'accreditamento delle residenze socio-assistenziali.

L'epidemiologia in salute mentale ha affrontato i seguenti temi:

a) messa a punto di strumenti di ricerca valutativa nel campo della salute mentale;

b) studio della prevalenza dei disturbi psichiatrici e del loro rapporto con il supporto sociale e gli schemi rappresentativi della realtà;

c) studio controllato randomizzato sull'intervento psicoeducativo familiare secondo il modello dello psichiatra Ian Falloon.

Progetto « Sicurezza d'uso degli alimenti ».

Il progetto si articola in 3 sottoprogetti, per un totale di 19 linee di ricerca.

Sottoprogetto 1: Alimenti e ambiente.

Sottoprogetto 2: Alimenti e tecnologie.

Sottoprogetto 3: Alimenti e nutrizione.

Sono proseguiti gli studi già intrapresi negli anni precedenti sui contaminanti chimici e biologici di origine ambientale. Nell'ambito delle ricerche inerenti la contaminazione da micotossine nelle diverse derrate alimentari sono state effettuate valutazioni delle correlazioni tra i livelli di ocratossina A negli alimenti e presenza nel latte materno; sono state inoltre portate avanti indagini sui livelli di ocratossina A nel siero e nelle urine di gruppi di soggetti sani e affetti da malattie a carico dell'apparato urinario in diverse aree geografiche.

Sono stati approfonditi i diversi aspetti correlati alla contaminazione da biotossine algali. Oltre ad indagini condotte sulla comparazione di metodi di determinazione biologici e chimici, sono state effettuate prove su molluschi sperimentalmente contaminati allo scopo di evidenziare l'influenza delle procedure di estrazione delle tossine sulla tossicità del campione. Parallelamente sono stati attivati studi sulla decontaminazione di molluschi contenenti tossina DSP, mediante depurazione con acqua ozonizzata.

In considerazione dell'intensificarsi dei fenomeni di proliferazione di alghe tossiche del genere *Dinophysis* nel mare Adriatico e del sospetto sulla presenza in Adriatico di tossine diverse dall'acido okadaico, sono stati condotti studi sulla caratterizzazione chimica di nuove tossine algali all'interno degli organismi marini coinvolti nel fenomeno DSP. A tale scopo è stato sviluppato un metodo HPLC-ISPMS che ha permesso di evidenziare in campioni di mitili di produzione nazionale, oltre all'acido okadaico, per la prima volta la presenza di dinofisitossina-1 (DTX-1) e di altre sostanze correlate al gruppo dell'acido okadaico.

Sono proseguiti gli studi mirati all'applicazione di tecniche di biologia molecolare per il rilevamento dei virus in alcuni alimenti, con particolare riferimento ai prodotti vegetali e ai molluschi quali maggiori responsabili della trasmissione all'uomo dell'epatite A.

È stato sperimentato un nuovo protocollo per l'amplificazione *in vitro* mediante PCR del gene che codifica la neurotossina botulinica: tale protocollo è stato applicato alla ricerca diretta del *Clostridium botulinum* tipo C in campioni biologici ed ambientali prelevati durante un esteso episodio di botulismo aviario.

È stato studiato un caso riferibile con molta probabilità al « botulismo infettivo dell'adulto » (il primo in Italia) nel corso del quale è stato isolato un ceppo di clostridio produttore di tossina botulinica

tipo E che, per caratteristiche biochimiche, colturali e gascromatografiche risulta riferibile ad un *Clostridium butyrricum* analogo ai due ceppi già isolati in Italia nel 1986.

È stata inoltre svolta un'indagine epidemiologica in occasione di un esteso episodio di botulismo alimentare che ha interessato 40 persone in seguito all'ingestione di prosciutto crudo prodotto artigianalmente. Tale studio ha permesso di individuare i punti critici nella produzione di tali conserve animali spesso implicate in episodi di botulismo alimentare in Italia.

Nell'ambito di un programma articolato di monitoraggio sui livelli di elementi in traccia di maggior rilievo tossicologico, clinico e nutrizionale nei prodotti lattiero-caseari, è stata trasferita l'esperienza acquisita con precedenti studi pilota su piccole aziende a ciclo chiuso a realtà zootecniche con produzione di ampia diffusione e consumo.

È stato affrontato il problema dei residui di farmaci da trattamento negli alimenti di origine animale con la messa a punto di metodiche microbiologiche per l'identificazione presuntiva di sulfamidici, penicilline, cefalosporine e streptomina, e chimiche (HPLC-DAD) per l'identificazione di alcune penicilline penicillinasi resistenti. È stato altresì messo a punto il metodo di conferma mediante GCMS del DES nei tessuti e dell'estradiolo-17 beta e del suo metabolita 17 alfa nelle urine bovine. Infine è stato affrontato il problema dell'evidenziazione della frazione di residuo legata alle proteine del latte, non rilevabile mediante test rapidi o microbiologici, proponendo il trattamento enzimatico con la pepsina.

È stata valutata l'influenza delle pratiche di allevamento sulla presenza di coccidiostatici nelle carni avicole, in particolare i meccanismi di deplezione della componente DNC della nicarbazina nelle parti edibili di pollame e le cause che determinano la persistenza del farmaco nei tessuti animali. Per lo studio è stato sviluppato un metodo microHPLC, compatibile con ridotte quantità di materiale biologico e adottato per il piano nazionale residui. Lo studio ha evidenziato che la principale causa di persistenza di residuo nelle carni, nonostante vengano adottate idonee procedure di somministrazione, è da ricondurre alla contaminazione degli allevamenti.

È stato studiato l'effetto delle alte pressioni per l'inattivazione dei germi patogeni ed è stato dimostrato che già nella fase di innalzamento della pressione si realizzano fenomeni di mortalità e di stress cellulare proporzionali alla pressione, alla specie microbica e allo stato metabolico cellulare. È stato isolato e caratterizzato un composto del peso molecolare di 803 prodotto da un lattobacillo in grado di inibire diversi germi patogeni. Sono stati ricercati 4 determinati genetici di virulenza nella *Listeria monocytogenes* isolata da alimenti crudi e trasformati e valutate le espressioni fenotipiche nelle varie matrici alimentari per una stima del rischio reale che la contaminazione con tale germe rappresenta. È stata valutata la qualità igienica di prodotti ittici marini e di acquacoltura in differenti condizioni di produzione e di stoccaggio (-18 e -30 °C). La contaminazione microbica rientra globalmente entro limiti accettabili, tuttavia nei campioni di origine marina è risultata più elevata sia per l'influenza di fattori ambientali che

per una minore igiene di lavorazione. La diversa temperatura di stoccaggio non sembra avere alcuna influenza sul quadro microbico.

Gli studi sul danno tecnologico negli alimenti sono proseguiti con un « ring test » per valutare l'ossidazione della margarina e l'invecchiamento dei latti adattati ed è stata applicata l'elettroforesi capillare per la rilevazione di prodotti di reazione presenti nel latte trattato.

Sono stati approfonditi gli aspetti inerenti i meccanismi biochimici di degradazione a carico di nutrienti durante la tecnologia di produzione di alcune tipologie di prodotti a base di carne.

È stato condotto uno studio sull'andamento dei contenuti di ammine biogene (putrescina, cadaverina, istamina, tiramina, spermidina) e di amminoacidi (istidina, tirosina) durante il processo di maturazione enzimatica di insaccati.

La ricerca ha comportato il perfezionamento della procedura estrattiva e la modifica del metodo chimico in cromatografia ionica a rivelazione amperometrica pulsata precedentemente sviluppato presso il Laboratorio di alimenti dell'Istituto, per la determinazione diretta di altri indicatori di qualità (tiramina e tirosina). I dati ottenuti identificano nel periodo di produzione e asciugatura un « trend » di crescita di monoammine e di alcune diammine precursori di sostanze cancerogene, mentre altre diammine ed istamina risultano assenti.

È stato verificato il sistema di informatizzazione di tipo relazionale sulle piante e sugli oli essenziali mediante comparazione dei dati bibliografici e sperimentali ai fini dell'accertamento dell'identità dei componenti. Sono infatti stati analizzati mediante GC/MS gli oli essenziali di diverse piante (16) mentre sono tuttora in corso sperimentazioni tese a correlare l'attività microbiologica o farmacologica ai vari costituenti dell'olio. È infine ulteriormente proseguita la sperimentazione sulla valutazione della possibile attività analgesica/antinfiammatoria di oli essenziali presenti nella collezione.

In relazione alla valutazione del rischio associato alla presenza di additivi alimentari nelle carni, è stata sviluppata e confrontata con metodi convenzionali una nuova metodologia « ion chromatography-conductivity-UV » per la determinazione dei residui di nitriti e nitrati nelle carni.

Nell'ambito delle contaminazioni provenienti da materiali in contatto sono state sviluppate essenzialmente le seguenti tematiche:

a) rivelazione di tracce di contaminanti organici provenienti da carte e cartoni a contatto con alimenti liquidi e solidi; l'interesse è stato rivolto in particolare alla determinazione di tracce di toluene e di isopropilnaftalene mediante tecniche gas-cromatografiche abbinate a spettrometria di massa;

b) studio di metodiche analitiche atte a determinare tracce di mercaptobenzotiazolo in gomme destinate alla preparazione di tettarelle e succhiotti per la prima infanzia;

c) studio sul potere contaminante del piombo in cristalli per liquidi alimentari;

d) studio sull'idoneità del titanio in impianti per l'industria alimentare;

e) studio sull'idoneità di materiali di riciclo nel settore alimentare.

Nel settore della dosimetria fisica è stato ultimato lo studio degli effetti sul segnale ESR radio indotto su ossa di pollo in funzione della temperatura del prodotto durante l'irraggiamento e rateo di dose utilizzato, evidenziando effetti significativi per entrambi i parametri. È stato inoltre condotto uno studio sulla stabilità temporale del segnale che è risultata essere non ottimale e dipendente dalla temperatura di irraggiamento. Si sta attualmente indagando sulla possibilità che il decadimento osservato sia da attribuire alla componente organica dell'osso. Uno studio analogo è stato effettuato sul guscio di uova fresche irraggiate evidenziando effetti del tutto analoghi a quanto già osservato nelle ossa di pollo.

Nel campo della dosimetria biologica sono state messe a punto tecniche elettroforetiche per la determinazione del danno sul DNA allo scopo di verificare la possibilità di impiego come metodologie atte sia al rilevamento dell'avvenuto trattamento che alla valutazione dosimetrica dello stesso. Sono state confrontate tre differenti tipi di tecniche: elettroforesi a campo continuo, elettroforesi a gradiente di campo e a bassa concentrazione di agarosio, elettroforesi pulsata. È proseguito lo studio sul rilevamento del danno in matrici lipidiche. Sono in esame due nuovi probes fluorescenti e una tecnica di misura del danno ossidativo più semplice denominata « polarizzazione generalizzata ».

La valutazione dello stato nutrizionale, effettuata mediante lo studio di alcuni indici bioumorali, è stato il tema principale delle ricerche afferenti al sottoprogetto « alimenti e nutrizione ». Per confermare i risultati ottenuti in precedenza su bambini sani normo-peso ed obesi, è stato necessario aumentare il numero dei soggetti al fine di ottenere un numero sempre maggiore di dati statisticamente significativi. Si erano infatti riscontrate differenze significative per i livelli di vitamina A ed E che erano più elevati per gli obesi, così come era risultato che ben il 39 per cento di tutti i soggetti esaminati erano marginalmente carenti di vitamina B. I dati relativi ai 110 soggetti hanno confermato i risultati ottenuti in precedenza e sono stati oggetto di pubblicazione.

È stato attivato uno studio per la valutazione della presenza negli alimenti e della ingestione con la dieta di elementi di interesse bio-nutrizionale, anche allo scopo di evidenziare eventuali situazioni carenziali.

È stata allestita una campionatura rappresentativa di materie prime e di prodotti finiti e sono stati messi a punto i metodi per la determinazione di manganese, ferro, rame, zinco e selenio nelle diverse matrici alimentari, mediante spettroscopia di emissione atomica (ICP) e spettrofotometria di assorbimento atomico (ETA-AAS).

In tabella 18 si dà un quadro numerico dei contributi pubblicati nell'ambito dei progetti d'Istituto per gli anni 1991-1994, mentre si rimanda all'Allegato 1 per avere l'elenco completo delle pubblicazioni prodotte.

Tabella 18. - Istituto Superiore di Sanità. Pubblicazioni 1991-1994, suddivise per progetti di ricerca

Progetti d'Istituto		1991	1992	1993	1994	Totale
Ambiente	A	111	142	103	119	475
(15 sottoprogetti)	B	86	78	76	87	327
+ 1 progetto speciale)	C	41	23	21	16	101
Farmaci	A	60	45	38	54	197
(6 sottoprogetti)	B	17	11	13	7	48
	C	1	-	-	1	2
Patologia infettiva	A	100	108	111	145	464
(7 sottoprogetti)	B	45	51	32	60	188
	C	4	4	13	10	31
Patologia non infettiva	A	118	150	116	168	552
(10 sottoprogetti)	B	45	62	33	47	187
	C	4	6	7	10	27
Pianificazione	A	10	7	10	9	36
e valutazione	B	12	28	22	33	95
dei servizi sanitari	C	5	7	5	-	17
(7 sottoprogetti)						
Sicurezza d'uso	A	8	10	11	11	40
degli alimenti	B	9	15	14	16	54
(3 sottoprogetti)	C	4	2	10	-	16
Totale		680	749	635	793	2.857

A = pubblicazioni internazionali; B = pubblicazioni nazionali; C = rapporti tecnici

AIDS.

Dal 1987-1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede (circa 5 per cento del finanziamento totale) sia in altre strutture di ricerca nazionali.

Centro operativo AIDS (COA).

Nel gennaio 1987, il Ministro della Sanità emanò un decreto di costituzione della Commissione nazionale per la lotta all'AIDS (CNA), con incarico di coordinamento e indirizzo dell'attività del Servizio sanitario nazionale nella lotta all'AIDS; nell'articolo 3 dello stesso decreto, venne istituito il Centro operativo AIDS (COA) quale braccio operativo della Commissione nazionale stessa.

Secondo il decreto di istituzione, le finalità e i compiti scientifici del COA includono:

a) le attività di sorveglianza epidemiologica nazionale sulle infezioni da HIV nell'adulto e nel bambino (si veda: Registro AIDS);

b) le attività di documentazione scientifica, la raccolta di materiali informativi e formativi, i rapporti con analoghi organismi di altri paesi (si veda: Sorveglianza dell'infezione da HIV).

Registro AIDS.

La sorveglianza dell'AIDS è stata un'attività specifica del COA, che ha provveduto alla revisione della definizione di caso, alla organizzazione del « Registro nazionale AIDS », alla pubblicazione di rapporti trimestrali e all'elaborazione di un software standard (RAIDS) per l'input delle schede di notifica dei casi, che è stato messo a disposizione delle regioni che non disponessero già di un sistema proprio.

Le schede di notifica di casi di AIDS vengono verificate e immesse nella base di dati: per ogni scheda immessa viene avvisato per posta il medico notificatore. Si utilizza un'apposita scheda di morte per i pazienti deceduti. I dati del registro sono resi disponibili, criptizzandone l'identificazione, a studiosi italiani, e confluiscono, per singoli record, alla Banca dati europea.

Sono stati intrapresi, inoltre, studi speciali quali:

a) Lo studio sistematico del ritardo di notifica, al fine di correggere il trend fornendo dati maggiormente accurati. È in corso a tale proposito una collaborazione con il professor M. Pagano della Harvard University di Boston, Mass., USA;

b) Uno studio volto a controllare la qualità delle certificazioni di decesso dell'ISTAT. Sono stati esaminati circa 1.400 casi di decessi di malati di AIDS confrontando la motivazione dichiarata nel certificato di morte, dove spesso il decesso veniva attribuito ad altre cause, non venendo individuata l'infezione da HIV; si trattava quindi di una valutazione di sensibilità delle certificazioni di decesso ufficiali. Veniva inoltre effettuata una valutazione di specificità del codice ISTAT;

c) In collaborazione col Reparto analisi dati del Laboratorio di epidemiologia e biostatistica è stato avviato uno studio sulle certificazioni di morte, che dovrebbe permettere la stima della sottonotifica di casi di AIDS;

d) Lo sviluppo di modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia, in particolare la « back-calculation », che ha permesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano nazionale AIDS. La dinamica di questo lavoro permette di effettuare verifiche e modifiche in corso d'opera. Questa linea ha ottenuto diversi risultati importanti, permettendo stime del tempo di incubazione dell'AIDS, di ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV nel nostro paese, nonché di valutare con migliore approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV in Italia;

e) Indagini sui casi a trasmissione non nota sono state da tempo avviate e hanno portato alla riclassificazione di un elevato numero di pazienti che inizialmente non avevano fattori di rischio noti. Fra que-

sti, i contatti di prostitute verranno presto riclassificati come contatti eterosessuali sulla base di accordi presi con il Centro di collaborazione CEE/OMS sull'AIDS di Parigi.

Queste diverse attività necessitano di maggiore coordinamento e integrazione, e dovrebbero essere sistematicamente effettuate. In particolare, la mancata esecuzione di indagini volte ad accertare la completezza dell'informazione sullo stato in vita dei pazienti affetti da AIDS rende inaccurata la valutazione dei tempi di sopravvivenza, così come non valutare la specificità dei codici ISTAT rende problematica l'interpretazione di dati relativi alla sottotifica che si basano su « record-linkage ».

Sorveglianza dell'infezione da HIV.

Secondo le indicazioni della Commissione, peraltro già contenute nella legge AIDS n. 135 del 1990, un crescente interesse dovrebbe essere dedicato alla stima del numero degli infetti e al trend dell'infezione da HIV, in modo da consentire una tempestiva conoscenza del fenomeno.

Negli ultimi giorni del 1992 la CNA diede mandato al COA di rivedere il sistema di sorveglianza ed approntare ulteriori attività nel settore. Bisogna segnalare che non vi è, tuttora, personale qualificato addetto a tale compito specifico. Inoltre, l'elaborazione di protocolli e linee guida per la sorveglianza dell'infezione da HIV comporta notevoli problemi, non esistendo accordo a livello internazionale sulle modalità di gestione di tali sistemi di sorveglianza.

Alcuni dati vengono già routinariamente raccolti tramite sistemi di sorveglianza messi in atto in anni recenti, direttamente dal COA o in collaborazione col Ministero della Sanità (tossicodipendenti afferenti ai SERT, pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse, donatori di sangue), e verranno presentati di seguito in dettaglio.

La sorveglianza dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti afferenti ai servizi (SERT) viene condotta in collaborazione con il SECEDAS del Ministero della Sanità: da ogni SERT vengono raccolti periodicamente (semestralmente i dati sintetici, annualmente i dati maggiormente dettagliati) dati sulla sieroprevalenza HIV nei tossicodipendenti: la differenziazione in base al sesso, e tra nuovi e vecchi « ingressi » ai servizi, fornisce utili informazioni sulla dinamica dell'infezione.

È attualmente in fase di avanzato sviluppo lo studio sulle sier conversionsi in alcuni SERT di aree urbane a diversa prevalenza attesa. Questo studio consente di ottenere, oltre alla stima della sieroprevalenza, la stima dell'incidenza delle infezioni da HIV.

Sempre nel settore della tossicodipendenza è stato condotto un progetto di ricerca, in collaborazione con OMS e CEE ed alcuni osservatori epidemiologici regionali, sulla prevalenza di anticorpi HIV e sui comportamenti dei tossicodipendenti da strada. Questa indagine ha permesso di validare i dati provenienti dalle attività di sorveglianza svolte su popolazioni di tossicodipendenti afferenti ai SERT.

La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse (MST), coordinata dal Centro operativo AIDS dell'Istituto superiore di sanità

e attiva a partire dal 1991, ha come obiettivo principale quello di arrivare ad una conoscenza realistica ed accurata della diffusione delle patologie sessualmente trasmesse in Italia. In particolare, tale sistema consente: l'identificazione di variazioni nei trend delle singole patologie; l'identificazione dei fattori di rischio associati alle varie MST; il monitoraggio degli andamenti e della diffusione delle patologie relativamente a: specifiche aree geografiche, specifici parametri temporali (stagioni), specifiche aree socioculturali.

Il raggiungimento di tali obiettivi ha già permesso di realizzare alcuni degli obiettivi secondari, quali: la messa a punto di programmi mirati di controllo e prevenzione delle MST; il miglioramento dei sistemi di diagnosi e degli interventi clinici e di trattamento; lo studio e la prevenzione delle patologie neonatali e perinatali connesse con le MST; il controllo e la prevenzione delle complicanze a livello dell'apparato riproduttivo; lo studio e il controllo della cancerogenesi associata alle MST; il monitoraggio e la prevenzione dell'infezione da HIV; ricerche specifiche su nuovi agenti diagnostici e protocolli terapeutici; la programmazione di interventi di supporto e l'allocazione mirata delle risorse economiche.

In riferimento all'infezione da HIV, il sistema di sorveglianza permette di: valutare la prevalenza dell'infezione da HIV-1 in pazienti eterosessuali con una MST di recente acquisizione; valutare i correlati epidemiologici dell'infezione da HIV-1 in detta popolazione; predisporre un sistema di monitoraggio della prevalenza dell'HIV attraverso osservazioni periodiche del trend; valutare l'entità delle associazioni tra infezione da HIV e altre patologie sessualmente trasmesse, in particolare con le infezioni genitali ulcerative (sifilide primaria, *Herpes genitalis*, ulcera venerea e linfogranuloma venereo); valutare le relazioni tra determinate MST e infezione da HIV in specifiche aree geografiche e in specifici gruppi di popolazione.

Tale sistema di sorveglianza si avvale della collaborazione di una rete composta da 48 centri pubblici per la diagnosi e cura delle MST ubicati in 19 regioni italiane.

In merito allo screening dei donatori e alla sorveglianza dell'infezione da HIV nei coagulopatici, le attività di sorveglianza epidemiologica relative al sangue portate avanti in maniera specifica dal COA dal 1988 ad oggi hanno coperto le seguenti aree: Registro nazionale dei casi di AIDS (vedi sopra); sorveglianza dello screening delle donazioni di sangue per anticorpi anti-HIV presso i centri trasfusionali italiani; Registro nazionale dei coagulopatici congeniti; infezione da HIV da trasfusione di sangue.

Poco dopo l'introduzione del test di screening per anticorpi anti-HIV sulle donazioni di sangue, il Ministero della sanità ha introdotto un sistema di rilevazione dati (Circolare ministeriale n. 47 del 16 luglio 1986), che si è rivelato il primo esempio di un sistema informativo sangue di carattere nazionale.

Nel 1988, in collaborazione con la Fondazione dell'Emofilia e i centri per il trattamento dell'emofilia, è stato messo in atto un sistema di sorveglianza dell'infezione da HIV nei coagulopatici (nell'ambito del Progetto di ricerca AIDS Ministero della sanità - Istituto superiore di sanità), che ha consentito di accertare il numero di soggetti infetti

(sieropositivi): 820 su un totale di 3.661 saggiati (22,4 per cento), con valori diversi di prevalenza a seconda della gravità della coagulopatia. Il registro ha finora arruolato 6.003 persone con coagulopatia congenita (si stima una copertura di oltre il 90 per cento per i soggetti con coagulopatie gravi). Va precisato che, dei 2.290 soggetti non saggiati, 1.923 sono affetti da forme moderate o lievi di emofilia, che raramente espongono a rischio di infezioni (non richiedendo se non occasionalmente trattamento con emoderivati); pertanto, la completezza del registro è molto elevata, poiché solo di 367 soggetti teoricamente a rischio non è noto lo stato anti-HIV.

Progetto di ricerca AIDS.

A più di dieci anni dall'identificazione negli Stati Uniti dei primi casi di AIDS, si è assistito nel corso degli anni ad una diffusione su scala mondiale della malattia e sono state effettuate stime, finora tutte confermate, di enormi incrementi del numero dei casi nei prossimi anni. Ciò è dovuto da un lato al lungo periodo di incubazione dell'infezione e dall'altro alla sua ancora inarrestabile diffusione. In tutti i paesi colpiti sono stati predisposti o 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. È 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. È 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.

Le aree di ricerca sull'AIDS verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base della possibilità o di fornire risposte peculiari ad azioni preventive nel nostro paese (specie nel campo dell'epidemiologia) o di contribuire ad aumentare le conoscenze sui meccanismi di infezione (come nel campo dell'eziopatogenesi e dei modelli animali) o 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.

Il Primo progetto di ricerca sull'AIDS è stato istituito nel 1988 con l'intento di finanziare e coordinare i gruppi, che autonomamente in Italia si erano attivati per svolgere ricerche nei diversi aspetti delle problematiche connesse con questa nuova sindrome. Negli anni successivi si è proceduto attivando specifici « bandi annuali » con l'indicazione delle tematiche di ricerca per le quali veniva sollecitata la pre-

sentazione di proposte di ricerca. La formulazione del bando viene annualmente approvata dalla Commissione nazionale per la lotta all'AIDS. La valutazione delle proposte di ricerca viene effettuata da apposita Commissione, che si avvale della collaborazione di esperti internazionali e della valutazione effettuata da « referees » italiani esterni alla Commissione. Le attività organizzative e di coordinamento necessarie allo sviluppo dei progetti sono svolte dal Laboratorio di virologia dell'Istituto. A tutt'oggi sono stati attivati e finanziati otto progetti di ricerca sull'AIDS. L'ottavo progetto, per il 1995, è in fase di svolgimento, essendo terminate le procedure di selezione, da parte dell'apposita Commissione, delle unità operative e di stipulazione dei relativi contratti di finanziamento. La Commissione ha approvato 246 domande di finanziamento su 455 pervenute, per un finanziamento totale di 28.394 miliardi contro uno stanziamento previsto di 30.500 miliardi.

I vari programmi di ricerca sono stati articolati in sottoprogetti, che coprono diversi e rilevanti aspetti di ricerca di base e applicata. La formulazione dei sottoprogetti ha subito alcune modifiche negli anni in relazione all'evoluzione delle conoscenze scientifiche, all'istituzione di nuovi progetti *ad hoc*, quali il Progetto per l'allestimento e sviluppo di modelli animali per l'AIDS e il Progetto terapia antivirale AIDS.

Le linee generali dell'VIII Progetto AIDS, programmato per il 1995, approvate dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità, si articoleranno nei seguenti sottoprogetti:

- 1) Aspetti organizzativi dell'assistenza;
- 2) Diagnostica dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 3) Epidemiologia dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 4) Eziopatogenesi dell'infezione da HIV e virus correlati;
- 5) Infezioni opportunistiche e neoplasie associate, aspetti neurologici e psichiatrici-psicologici dell'infezione da HIV/AIDS.

Risultati.

Unità finanziate. — Nel primo progetto di ricerche sull'AIDS sono state finanziate 70 proposte. Tale numero è salito a 265 nel secondo progetto (il primo per il quale è stato istituito un bando pubblico) ed è successivamente aumentato, anche in relazione all'aumento dei finanziamenti disponibili. Nel progetto in corso (1995) risultano finanziate 246 Unità operative.

Pubblicazioni. — Il miglior indice della validità dei risultati ottenuti da una Unità operativa è rappresentato dal numero e dalla qualità delle pubblicazioni ottenute. Periodicamente è stato effettuato un censimento globale delle pubblicazioni scaturite nell'ambito dei progetti di ricerca per l'AIDS. I numeri che vengono riportati nella tabella 19 si riferiscono all'ultimo censimento effettuato nel gennaio 1994.

Tabella 19. - *Pubblicazioni nell'ambito dei progetti di ricerca per l'AIDS*

Pubblicazioni	N.
Su riviste straniere così ripartite:	2.160
<i>impact factor</i> \geq 2,0	921
2,0 \leq <i>impact factor</i> $<$ 3,0	292
1,0 \leq <i>impact factor</i> $<$ 2,0	296
0,025 \leq <i>impact factor</i> $<$ 1,0	311
<i>impact factor</i> = 0, o non citate	340
Su periodici italiani e/o libri inglesi o italiani:	1.141
Totale	3.301

Brevetti. — Un'importante ricaduta di un così cospicuo impegno di ricerca è l'ottenimento di prodotti brevettabili. A tutt'oggi sono stati richiesti e depositati sette brevetti e per altri due sono in corso le procedure di deposito.

Le domande di brevetto riguardano: cellule umane per l'elevata espressione di geni inseriti in DNA ricombinanti episomiali, loro preparazione e loro impiego; peptidi sintetici atti a potenziare l'infettività del virus HIV-1; epitopi immunologicamente omologhi tra HIV e HLA; sequenza dell'inserito cpRL3, parte del gene della proteina dell'oociste di *Cryptosporidium*, e derivati utili per la diagnosi dell'infezione da *Cryptosporidium*; derivati purinici ed 8-azapurinici atti al trattamento terapeutico dell'AIDS; 6-benzil-4-ossopirimidine sostituite, processo per la loro preparazione e composizioni farmaceutiche che le contengono; metodo immunocitometrico per il rilevamento di linfociti apoptotici; sequenza del cDNA completo dell'inserito caRLV130 codificante per una proteina « heat shock » di 70 kDA (CANSP70) di *Candida albicans* ceppo ATCC20955, e derivati utilizzabili sia a scopo diagnostico che profilattico terapeutico nell'infezione da *C. albicans*; pirrolobenzotiadiazepine e relativo processo di produzione e impiego nella terapia delle infezioni da virus.

AIDS. Progetto di ricerca sugli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali della prevenzione.

L'infezione da HIV, per le sue stigmatizzazioni sociali e per il suo attuale connotato di malattia non guaribile, ha stimolato una presa di coscienza dell'importanza che ogni atto o intervento venga indirizzato sia alla collettività che al singolo individuo e valutato anche sulla base della rispondenza a principi etici e giuridici.

Gli interventi volti a determinare cambiamenti di comportamenti sono una componente essenziale della prevenzione; in questo ambito particolare rilievo assumono le campagne informative. È importante che l'efficacia di tali campagne, così come di ogni altro intervento pre-

ventivo, venga valutata sia in termini d'impatto che di cambiamento di comportamenti.

La ricerca, la sperimentazione e gli interventi relativi agli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione necessitano di un apposito progetto di ricerca. È necessario prevedere la possibilità di una larga partecipazione delle organizzazioni non governative. Queste, infatti, sia per le loro caratteristiche che per le modalità con cui si trovano ad operare, possono raggiungere obiettivi che non sono facilmente realizzabili da parte delle istituzioni pubbliche.

Il primo progetto è stato articolato in due parti distinte di cui: la prima, costituita da vere e proprie attività di ricerca nel campo degli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS; la seconda, costituita da sperimentazioni ed interventi che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la qualità di vita di essi. Il progetto si è articolato in:

- 1) la prevenzione;
- 2) aspetti etici, giuridici e medico-legali dell'assistenza agli infetti da HIV;
- 3) prevenzione su soggetti a rischio di infezione da HIV o su soggetti a rischio non infetti;
- 4) prevenzione su soggetti già infetti;
- 5) problematiche assistenziali.

Il Comitato scientifico di progetto ha approvato 55 proposte su 172 pervenute, per un finanziamento totale di 3.409 miliardi contro uno stanziamento previsto di 5.163 miliardi. Lo scostamento tra previsione e finanziamento (61 per cento del totale) erogato è dovuto in parte ad una insufficiente diffusione dell'informazione e, in parte, alla necessità da parte dei gruppi proponenti di presentare proposte più valide sul piano dei contenuti (32 per cento delle proposte).

AIDS. Controllo di qualità.

Il Programma nazionale di valutazione esterna di qualità dei test di screening anti-HIV presso i servizi trasfusionali e i laboratori diagnostici è stato istituito nel 1989 su istanza della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e rinnovato negli anni successivi. Esso attiene alla esigenza di assicurare che i servizi trasfusionali e i laboratori diagnostici, che utilizzano i presidi diagnostici dell'infezione da HIV presenti in Italia, partecipino ad un controllo di qualità della loro attività. Dal 1991, questo programma ha incorporato, per affinità, anche la valutazione delle attività per lo screening e la diagnosi dei virus dell'epatite B e C. La gestione e l'esecuzione di questo programma sono state affidate all'Istituto che si avvale, per la preparazione e caratterizzazione dei campioni, della collaborazione di centri esterni.

Obiettivi.

Gli obiettivi perseguiti sono i seguenti: misurare la capacità dei servizi trasfusionali e dei laboratori diagnostici nella corretta esecuzione dei saggi in condizioni routinarie; paragonare i risultati ottenuti con diversi reagenti e in laboratori diversi; fornire ai partecipanti un mezzo per autovalutare le proprie prestazioni, permettendo l'identificazione di errori casuali e/o sistematici al fine di adottare le opportune misure correttive; garantire, nel limite delle attuali conoscenze scientifiche, la sicurezza della trasfusione di sangue e della diagnosi delle infezioni da HIV, da HBV e HCV.

Risultati.

Il programma prevede la partecipazione volontaria e gratuita dei partecipanti. A tutt'oggi partecipano 279 servizi trasfusionali, corrispondenti all'86,8 per cento di quelli operanti in Italia, e 180 laboratori diagnostici.

L'elaborazione dei dati nei 6 anni di attività dimostra un miglioramento nella capacità di corretta identificazione dei campioni inviati. Per quanto riguarda l'HIV essa è molto elevata sia per i campioni HIV positivi (99 per cento) che per i campioni negativi (98 per cento). Tali dati concordano o, addirittura, superano quelli riportati, per analoghi programmi di valutazione esterna di qualità, da altri paesi (Gran Bretagna, Francia, USA). Buoni risultati sono stati anche ottenuti per i test anti-HCV, di recente introduzione in Italia (corretta identificazione di circa il 99 per cento sia per i campioni negativi che per i positivi), mentre una più bassa rispondenza è stata ritrovata per l'identificazione dei campioni HBsAg positivi (92,2 per cento).

AIDS. Allestimento modelli animali.

Il Progetto « Allestimento e sviluppo di modelli animali », finalizzato allo sviluppo di un vaccino anti-AIDS, è stato istituito nel 1989 come progetto autonomo. Dapprima le ricerche erano state concentrate su tre modelli animali (HIV-1 Coniglio, FIV-Felino, SIV-Scimmie Macaca). Successivamente, nel 1992, anche sulla base di quanto emerso a livello internazionale su una scarsa riproducibilità del modello HIV-1 Coniglio, sono state sospese le sperimentazioni su questo modello. Il modello FIV-Felino è stato impiantato e sviluppato presso l'Università di Pisa dove si è costituito un gruppo articolato comprendente esperienze virologiche, infettivologiche, veterinarie e anatomo-patologiche. Il modello SIV-Macaca è stato impiantato e sviluppato presso l'Istituto (sede della sperimentazione sugli animali) in collaborazione con altri centri universitari con esperienze virologiche, immunologiche e anatomo-patologiche.

Obiettivi.

Il progetto di ricerca si propone di mettere a punto e di studiare modelli animali di immunodeficienza acquisita da lentivirus che riproducano il più fedelmente possibile l'infezione da HIV in animali. Ciò al fine di: individuare gli approcci più idonei per allestire vaccini

innocui ed efficaci contro i lentivirus immunodepressivi; chiarire i meccanismi di immunità protettiva nei confronti dei lentivirus; chiarire i meccanismi patogenetici alla base dell'infezione e della progressione della malattia.

Risultati.

Modello FIV-Felino. — Si sono ottenuti i seguenti risultati:

a) messa a punto del modello di infezione con il relativo sviluppo delle tecniche diagnostiche necessarie, in particolare quelle per la rilevazione di anticorpi neutralizzanti;

b) indagini sull'azione patogena di FIV e sui meccanismi coinvolti;

c) allestimento e sperimentazione di vaccini anche nell'ambito di azioni concertate della CEE.

Sono state sperimentate diverse preparazioni vaccinali (vaccini inattivati, costituiti da peptidi sintetici o proteine ricombinanti). Risultati molto incoraggianti sono stati ottenuti con un vaccino costituito da cellule infettate fissate, che è risultato proteggere gli animali anche da FIV mai propagato *in vitro*. Da quest'ultimo studio è scaturita una domanda di brevetto che è in via di deposito, dal titolo « Vaccino contro il virus dell'immunodeficienza felina (FIV) ».

Modello SIV-Macaca. — Si sono ottenuti i seguenti risultati:

a) messa a punto del modello di infezione e malattia con il relativo sviluppo delle tecniche diagnostiche necessarie;

b) partecipazione a studi europei (nell'ambito di azioni concertate della CEE) per la valutazione di vaccini nel modello SIV. La vaccinazione con virus intero inattivato è risultata conferire protezione dall'infezione con SIV, ma tale protezione è risultata dovuta in tutto o in gran parte alle componenti cellulari presenti nelle preparazioni immunizzanti. Più promettenti sono i risultati con vaccino allestito con SIV vivo attenuato che, con meccanismi non ancora chiariti, conferisce resistenza alla successiva superinfezione con SIV virulento;

c) effetto della vaccinazione in scimmie gravide e trasferimento e persistenza degli anticorpi nei neonati;

d) valutazione dell'efficacia di un trattamento vaccinoterapico con SIV intero inattivato in scimmie persistentemente infettate con SIV;

e) studio sull'insorgenza di linfomi in scimmie sperimentalmente infettate con SIV.

AIDS. Progetto terapia antivirale.

Il Progetto « Terapia antivirale AIDS » (PTA) è stato istituito nel 1991 come progetto di ricerca autonomo per la valutazione ed elaborazione dei trattamenti dell'infezione da HIV e patologie correlate. Il PTA è diretto da un Comitato scientifico che si riunisce periodicamente e che si avvale della collaborazione di « referees » nazionali ed

internazionali per l'esame dei progetti al fine dell'approvazione scientifica e dell'attribuzione del relativo finanziamento.

Le attività organizzative e di supporto necessarie al progetto sono svolte da un Centro di coordinamento che ha sede presso il Laboratorio di virologia dell'Istituto. Molti dei centri clinici partecipanti sono collegati con l'Istituto attraverso un sistema di posta elettronica su linee ITAPAC dedicate per la trasmissione in tempo reale di dati e comunicazioni inerenti agli studi.

Obiettivi.

Gli obiettivi principali del PTA riguardano essenzialmente lo svolgimento di studi clinici, farmacologici e virologici nel settore dell'infezione da HIV, classificabili in tre grandi gruppi di ricerche:

1) ampi studi clinici multicentrici di fase III per la valutazione clinica degli antiretrovirali a carattere sia nazionale che internazionale (collaborazioni con: Institute de la Recherche Scientifique et Médicale, Medical Research Council, NATEC, eccetera);

2) studi « pilota » di dimensioni più ridotte per la valutazione preliminare, spesso a carattere strettamente virologico, di nuove combinazioni di farmaci, che rappresentano la base per il disegno di più ampie ricerche;

3) studi e ricerche a carattere strettamente laboratoristico, per la valutazione preliminare *in vitro* di antiretrovirali o per la definizione di effetti del trattamento su parametri virologici quali variabilità genetica e sviluppo di ceppi farmaco-resistenti e quantificazione dinamica della carica virale.

Risultati.

Dal 1992 ad oggi sono giunte al PTA complessivamente 62 proposte di progetti di ricerca, 28 delle quali sono state approvate e finanziate in due turni, rispettivamente negli anni 1992-1993 e 1994-1995.

Fra le principali tematiche oggetto delle ricerche approvate ricordiamo: definizione della potenziale efficacia del trattamento dell'infezione acuta da HIV; valutazione di strategie terapeutiche con antiretrovirali (esempio valutazione comparativa di zidovudina e didanosina, valutazione comparativa di monoterapia e terapia combinata con analoghi nucleosidici, valutazione di combinazioni multiple con antiretrovirali); valutazione dell'immunoterapia con proteine di HIV in soggetti con infezione da HIV e funzione immune relativamente conservata; indagini a carattere molecolare sulla variabilità genetica dell'HIV come effetto della pressione genetica indotta dal trattamento antiretrovirale (*gene pol*: trascrittasi inversa e proteasi) o dell'immunoterapia con proteine dell'envelope (*gene env*); definizione del significato clinico della resistenza agli antiretrovirali; definizione dei rapporti che legano fra loro vari parametri virologici (carica virale, resistenza, fenotipo SI/NSI) in relazione alle varie fasi della malattia, al tipo e al periodo di trattamento antiretrovirale e alla sua reale efficacia clinica, valutata in termini di progressione verso l'AIDS, e alla sopravvivenza, allo scopo di definire i marcatori virologici di efficacia che risultino più validi di quelli attualmente disponibili (esempio CD4).

AIDS. Uganda.

L'attività di ricerca del Progetto « Uganda » si inserisce in un programma di cooperazione tra Italia e Uganda per un sostegno alla lotta all'AIDS. Questo programma si avvale di una componente di sanità pubblica e di una componente di ricerca. La componente di sanità pubblica è sostenuta da un finanziamento del Ministero per gli Affari Esteri (MAE), per la metà in gestione locale diretta e per l'altra metà affidato all'Istituto con apposita convenzione in corso di stipula. La componente di ricerca invece è interamente finanziata dai fondi AIDS-ISS ed è gestita dai Laboratori di Epidemiologia e biostatistica e di Virologia. Il progetto ha ricevuto finora 1,5 miliardi dai fondi AIDS-ISS, 1,4 miliardi in fondi locali MAE gestiti dall'Ambasciata italiana in Uganda; alla firma della convenzione MAE/ISS, 1,6 miliardi dovranno essere versati all'ISS.

Sono coinvolte nel progetto le seguenti istituzioni: Direzione generale per la cooperazione allo sviluppo (DGCS), Ministero per gli Affari Esteri, Roma, Italia; Istituto superiore di sanità, Roma, Italia; Ospedale « Luigi Sacco », I Divisione malattie infettive, Milano, Italia; Ospedale « Lacor » (Lacor Hospital), Gulu, Uganda; Ugandan Virus Research Institute (UVRI), Entebbe, Uganda; Ministero della Sanità (Ministry of Health), Entebbe, Uganda; Associazione volontari per il servizio internazionale (AVSI), Kampala, Uganda; Collegio universitario aspiranti e medici missionari (CUAMM), Kampala, Uganda.

Risultati.

Lo scopo generale del progetto è di appoggiare il « Piano nazionale di controllo per l'HIV/AIDS » in Uganda.

Per il raggiungimento di tale scopo sono stati identificati i seguenti obiettivi generali:

1) Laboratorio di ricerca presso l'ospedale « Lacor ». È stato installato, in due locali dell'ospedale, il laboratorio dedicato al progetto con le specifiche attrezzature;

2) Strutture di « data management ». È stata installata una rete di tre personal computer ed è stato costruito un software specifico per la gestione dei dati del progetto.

3) Formazione. È stato tenuto un corso di formazione per 20 « counsellors » locali. Sono stati formati quattro operativi per la raccolta dei dati e la gestione del centro di « data management »;

4) Coorte materno-infantile. È stato svolto uno studio su 217 donne incinte frequentanti l'ospedale: la prevalenza in questa popolazione è del 13,36 per cento. Lo studio ha permesso di definire i pattern comportamentali necessari per la definizione della coorte materno-infantile;

5) Coorte incidente giovanile. Sono stati arruolati 678 studenti delle scuole secondarie locali. La prevalenza è del 3,96 per cento tra le donne e 0,58 per cento tra gli uomini. Il primo followup è stato fatto per 395 studenti;

minuizione del livello globale di attenzione verso le esigenze della prevenzione e delle problematiche connesse.

Alla luce di tali premesse si ritiene sia necessario non solo continuare ma rafforzare l'attività del « Piano di formazione per operatori socio-sanitari per la lotta alle infezioni da HIV (PFH) », ridefinendo i contenuti, le popolazioni « target » degli interventi e la metodologia. Tutte le attività, inoltre, devono essere armonizzate fra loro e con i programmi elaborati a livello regionale e locale tenendo conto delle differenti realtà.

Nel 1995 il PFH prevede di sviluppare un'attività formativa mirata a quegli operatori che lavorano con i soggetti che, alla luce dei mutamenti sociali ed epidemiologici, sono considerati più a rischio e bisognosi di assistenza. Questi soggetti a rischio possono essere raggruppati in 3 grandi aree:

- a) sieropositivi;
- b) adolescenti e giovani;
- c) donne in età fertile.

I corsi centrali mireranno, pertanto, a formare gli operatori socio-sanitari coinvolti nell'assistenza ai gruppi a rischio sopra citati, sviluppando contenuti relativi alle problematiche proprie di ogni gruppo.

Le problematiche relative alla tossicodipendenza, alla omosessualità e alla prostituzione verranno affrontate parallelamente e trasversalmente con quelle relative e specifiche di ogni gruppo sopra indicato.

AIDS. Problemi di gestione.

In seguito all'emanazione del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267 e, in particolare, ai sensi dell'articolo 4 dello stesso, è stato modificato il bilancio di quest'Istituto mediante l'istituzione di un capitolo unico e la collegata apertura di una contabilità speciale, la n. 1628/3, presso la Tesoreria provinciale dello Stato, Sezione di Roma.

Questo Istituto, inoltre, era già titolare di un'altra contabilità speciale, la n. 1279, su cui affluivano i fondi extramurari, gestiti ai sensi dell'articolo 2 della legge n. 519 del 1973, la cui possibilità di gestione fuori bilancio — in deroga al principio abolitivo di tali procedure — era stata confermata, da ultimo, dall'articolo 18 della legge n. 559 del 1993.

In particolare, su tale contabilità affluivano i fondi concernenti la lotta all'AIDS. Le relative iniziative (programmi di ricerca, progetto terapia antivirale, controllo di qualità, progetto vaccino, eccetera) fino al 1994 erano attivate mediante la predisposizione di un decreto ministeriale che, nell'autorizzare il finanziamento del relativo programma, disponeva il versamento della somma necessaria sulla precitata contabilità speciale numero 1279, gestita, come già evidenziato, ai sensi dell'articolo 2 della legge n. 519 del 1973, con le modalità delle gestioni fuori bilancio.

La ratio di tali procedure, fino all'anno 1994, è stata individuata nel combinato disposto dell'articolo 5 del decreto legislativo n. 27 del 1988 (convertito in legge n. 109 del 1988), e dall'articolo 18 del decreto legislativo n. 559 del 1993.

Nel corso dell'ultimo anno si sono, tuttavia, verificati alcuni problemi nella gestione dei fondi cosiddetti « AIDS », non condividendo l'ufficio di Ragioneria presso questo Istituto la predetta impostazione ed avendo ammesso al visto i relativi provvedimenti solo per esigenze di correttezza.

PROSPETTIVE FUTURE

PROGETTI D'ISTITUTO.

Con il 1995 vengono a concludersi i sei progetti d'Istituto che si riferiscono al programma quinquennale 1991-1995.

Il nuovo piano quinquennale avrà bisogno di un'ampia discussione che dovrà coinvolgere tutto il personale ricercatore per cercare di compattare l'attività di ricerca su un numero più ridotto di tematiche, *in modo da favorire il raggiungimento di quella « massa critica »* che permetterebbe di ottenere risultati più tempestivi.

Bisognerà comunque tener conto che la pluralità degli indirizzi di ricerca permette di far fronte a situazioni di emergenza e a garantire l'intervento su diversi fronti.

L'avvio del nuovo piano quinquennale dovrà anche tener conto dell'attività di ricerca iniziata sulla base dell'articolo 12 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, con cui vengono erogati finanziamenti del Fondo sanitario nazionale (FSN) per l'espletamento di attività di ricerca corrente e finalizzata.

PROGETTI DEL FSN.

L'Istituto superiore di sanità, secondo quanto previsto dal suddetto decreto, ha avviato una serie di procedure complesse per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale, che hanno tuttavia ritardato l'inizio dell'attività.

I ricercatori dell'Istituto hanno presentato 37 proposte che sono state vagliate prima dal Consiglio dei Direttori di laboratorio (2 dicembre 1993) e successivamente dal Comitato scientifico (10 dicembre 1993) e approvate definitivamente dal Comitato amministrativo, nella seduta del 28 dicembre 1993, presieduta dall'onorevole Ministro.

Questo processo di selezione ha visto la partecipazione attiva dei membri esterni del Comitato scientifico e del Comitato amministrativo con il conseguente coinvolgimento della comunità scientifica e sanitaria italiana.

In particolare dal Comitato amministrativo sono scaturite le seguenti raccomandazioni:

1) che i progetti siano pluriennali (almeno 3 anni, pari alla durata del Piano sanitario);

2) che i progetti siano di interesse nazionale o per il valore intrinseco o per gli obiettivi che perseguono;

3) che le parti di progetto a contenuto di ricerca sanitaria avanzata siano gestite attraverso bandi nazionali che consentano a tutta la comunità scientifica di partecipare in condizioni di assoluta trasparenza;

4) che i risultati ottenuti dai progetti siano vagliati attraverso procedure pubbliche.

Tali condizioni, pienamente accettate dall'Istituto, sono particolarmente interessanti perché per la prima volta è possibile orientare la ricerca italiana verso gli obiettivi del Piano.

Sono stati perciò elaborati ed approvati i 15 progetti pluriennali indicati in tabella 20, con il relativo finanziamento.

Tabella 20. - Progetti di ricerca art. 12 DLvo 50219/92

Progetto	Finanziamenti 1993*	Finanziamenti 1994*
Progetto sangue	10	-
Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo	5,3	3
Prevenzione dei fattori di rischio nella salute materno infantile	9	-
Progetto nazionale tubercolosi	5	4
Epatite virale	2,4	1,1
Proprietà chimico-fisiche dei medicinali e loro sicurezza d'uso	1	1
Terapia genica: ricerche di base, proiezioni cliniche e aspetti regolatori	2,5	2,5
Terapia oncologica con protoni	6	-
Sclerosi multipla	2,8	2,0
Listeriosi	0,45	0,4
Epidemiologia dell'uso dei farmaci	0,2	0,2
Qualità dell'assistenza sanitaria	0,3	0,3
<i>Aedes albopictus</i>	0,15	0,1
Leishmaniosi viscerale	0,6	0,1
Malattia di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate	0,3	0,3
Totale	46	15

* In miliardi di lire

Avendo l'onorevole Ministro assegnato all'Istituto per il 1994 solo 15 miliardi si è deciso di attribuire ai progetti approvati il finanziamento indicato in tabella per quei progetti che l'Istituto voleva destinare a bando pubblico con l'obiettivo sopra indicato di riorientare la ricerca italiana verso gli obiettivi del Piano.

È chiaro che tale riorientamento sarà tanto più efficace quanto più a lungo tale azione sarà mantenuta. Sarebbe chiaramente, oltre

che inefficace sul piano pratico, deleterio, per l'immagine di Governo della sanità varare un bando pubblico nel 1995 e non dargli seguito negli anni successivi per mancanza di fondi. Mancanza di fondi che colpirebbe in modo drastico anche quei progetti che rispondono ad adempimenti previsti per legge (Piano sangue e Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianto d'organo), o che sono dedicati a patologie emergenti (Tubercolosi), o di notevole impatto sociale (Sclerosi multipla), o che aprono strade nuove alla terapia (Terapia genica e terapia oncologica con protoni). Quest'ultimo, in particolare, ha bisogno di un finanziamento sostenuto per almeno 5 anni secondo il piano presentato all'onorevole Ministro nell'ambito del Progetto Tera.

Per le ragioni sopra esposte questo Istituto ritiene che il finanziamento per il 1995 e per gli anni successivi non possa scendere al di sotto dei 35 miliardi.

È opportuno infine segnalare che la cassa per il finanziamento 1993 è stata assegnata all'Istituto solo il 23 settembre 1994 in assestamento di bilancio, mentre il finanziamento 1994 si è reso disponibile alla fine di marzo del 1995 in termini di competenza.

I progetti sopraindicati tengono conto della preziosa esperienza maturata con le gestioni pluriennali da parte dell'ISS del Progetto di ricerca sull'AIDS con le modalità di bando pubblico e del Progetto terapia dei tumori con le modalità dell'azione coordinata di ricerca. Tali gestioni, infatti, hanno ottenuto ampi riconoscimenti in Italia e all'estero (si veda *Nature*, 1994, 367: 398), sotto il triplice profilo dei contenuti scientifici rigorosamente vagliati in sede sia programmatica che consuntiva, delle modalità di esecuzione e delle ricadute applicative in campo sanitario. Più recentemente tale valutazione positiva è stata estesa all'impostazione data ai progetti qui descritti destinati a bando pubblico (*Nature*, 1995, 374: 299).

Per quanto riguarda queste ultime, un elemento determinante è stata la possibilità di ricorrere a gestioni fuori bilancio che da un lato hanno consentito di ridurre notevolmente i tempi di esecuzione amministrativi e tecnico-scientifici, dall'altro hanno facilitato l'applicazione di stringenti criteri di responsabilizzazione e trasparenza, sia sul versante dei coordinamenti affidati all'ISS, sia su quello delle parti esecutrici. Non a caso, la gestione fuori bilancio risulta affine alle modalità di gestione universalmente adottate per l'espletamento di progetti di ricerca nazionali (ad esempio, quelli del CNR) o di altri paesi avanzati (ad esempio, quelli dei National Institutes of Health - NIH, USA).

Ciascun progetto, coordinato da un Comitato scientifico, costituito da personalità di riconosciuta e documentata esperienza nel settore, sarà gestito o attraverso un bando nazionale di ricerca (sulla falsa riga dei « Call for proposals ») o attraverso un'azione coordinata di ricerca (sulla falsariga dei « progetti strategici » del CNR).

ALLEGATO 1.

Elenco delle pubblicazioni 1994

*Le pubblicazioni, in ordine alfabetico per autori,
sono suddivise nell'ambito dei Progetti d'Istituto cui afferiscono.*

PUBBLICAZIONI

PROGETTO: AMBIENTE.

- Ade, P., Guastadisegni, C., Testai, E., Vittozzi, L. (1994). Multipleactivation of chloroform in kidney microsomes from male and female DBA/2J mice. *J. Biochem. Toxicol.*, 9 (6): 289-295.
- Allton, C.R., Ciuchini, M., Crisafulli, M., Franco, E., Lubick, V., Martinelli, G. (1994). Quark masses from lattice QCD at the next-to-leading order. *Nucl. Phys. B*, 431: 667-685.
- Andrion, A., Bosia, S., Paoletti, L., Feyles, E., Lanfranco, C., Bellis, D., Mollo, F. (1994). Malignant peritoneal mesothelioma in a 17-year-old boy with evidence of previous exposure to chrysotile and tremolite asbestos. *Hum. Pathol.*, 25 (6): 617-622.
- Aquilina, G. (1994). Endogenous DNA damage and spontaneous mutagenesis in cultured mammalian cells. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 157-181.
- Aquilina, G., Hess, P., Branch, P., McGeoch, C., Casciano, I., Karran, P., Bignami, M. (1994). A mismatch recognition defect in colon carcinoma confers DNA microsatellite instability and a mutator phenotype. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91: 8905-8909.
- Aulicino, F.A., Colombi, A., Orsini, P., Mastrantonio, A., Bellucci, C. (1994). Enteric viruses in domestic sewage sludges. In: *Environmental contaminants*. 6th International conference. Delphi, October 1994. S.P. Vornovos (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants. p. 54-56.
- Aulicino, F.A., Orsini, P., Volterra, L. (1994). Recovery of enteroviruses in particulate matter such as mucilage: extraction methods. *Fresenius Environ. Bull.*, 12: 470-474.
- Baldini, M., Molinaro, M.G., Stacchini, P., Zanasi, F., Comi, R., Leoni, V. (1994). Valutazione della ingestione settimanale di mercurio con la dieta in Italia. *Riv. Sci. Aliment.*, 23 (2): 177-182.
- Barone, F., Belli, M., Mazzei, F. (1994). Influence of DNA conformation on radiation-induced single-strandbreaks. *Radiat. Environ. Biophys.*, 33: 23-33.
- Barone, F., Belli, M., Mazzei, F. (1994). The distribution of radiation induced DNA strand breaks is modulated by DNA conformation. In: Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR. Capri. 19-22 ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 58-59.
- Barone, F., Bonincontro, A., Mazzei, F., Minoprio, A., Pedone, F. (1994). Influence of a single thymine dimer on the DNA conformation. In: Procee-

- dings of the VI Convegno nazionale SIRR. Capri, 19-22 ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 56-57.
- Basic-Zaninovic, T., Palombo, F., Calgagnile, A., Dogliotti, E. (1994). Molecular analysis of mutations induced by chemical carcinogens in mammalian cells. II. The use of recombinant DNA vectors. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 191-199.
- Belletti, S., Cambria, R., Casnati, E., Colautti, P., Del Guerra, A., D'Errico, F., Fattibene, P., Ferri, A., Fiume, A., Furetta, C., Isoardi, P., Laitano, F., Onori, S., Rizzotti, A., Russo, P., Sangaletti, L., Torielli, G. (1994). Beam monitoring, dosimetry and microdosimetry. In: *The TERA project and the centre for oncological hadron therapy. The TERA Collaboration*. U. Amaldi, M. Silari (Eds). p. 325-339.
- Belli, M. (1994). The Italian experience in hadron radiobiology. In: *Proceedings of the International congress on advanced diagnostic modalities and new irradiating techniques in radiotherapy*. Perugia, 9-11 March 1994. Napoli, L'Antologia. p. 297-302.
- Belli, M., Bettega, D., Cherubini, R., Ianzini, F., Kraft, G., Simone, G., Tabocchini, A.M. (1994). Physical and radiobiological properties of hadron beams. In: *The TERA project and the centre for oncological hadron therapy. The TERA Collaboration*. U. Amaldi, M. Silari (Eds). p. 185-203.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Goodhead, D.T., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Nikjoo, H., Sapore, O., Simone, G., Stevens, D.L., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). Inactivation induced by deuterons of various LET in V79 cells. *Radiat. Protect. Dosim.* 52 (1/4): 305-310.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Goodhead, D.T., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Nikjoo, H., Sapore, O., Simone, G., Stevens, D.L., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). Inactivation induced by deuterons of various LET in V79 cells. *Radiat. Protect. Dosim.*, 52: 305-310.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). Inactivation induced by low energy deuterons in V79 cells. In: *Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR*. Capri, 19-22 ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 75-76.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). The RBE of protons for cell inactivation: the experience with V79 cells. In: *International symposium on hadronic therapy*. Como, 18-21 October 1993. U. Amaldi, B. Larsson (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 702-705.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). The RBE of protons for cell inactivation: the experience with V79 cells. In: *Hadrontherapy in oncology*. U. Amaldi, B. Larsson (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 702-706.
- Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1994). DNA double-strand breaks induced by low energy protons in V79 cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 65 (5): 529-536.
- Benhar, O. (1994). Inclusive electron-nucleus scattering at high momentum transfer. In: *Perspectives on theoretical nuclear physics. Proceedings of the 5. Convegno sui problemi di fisica nucleare teorica*. Cortona, October, 14-16, 1993. A. Bonaccorso, A. Fabrocini, A. Kievsky, S. Rosati, M. Viviani (Eds). Pisa, ETS. p. 29-43.
- Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S., Sick, I. (1994). Spectral function of finite nuclei and scattering of GeV electrons. *Nucl. Phys. A*, 579: 493-517.
- Benhar, O., Fantoni, S., Nikolaev, N.N., Zalcharov, B.G. (1994). Diffractive electroproduction of SS mesons at CEBAF energies. In: *Proceedings of the*

- workshop «CEBAF at higher energies». Virginia, April 14-16, 1994. N. Isgur, P. Stoler (Eds). p. 471-478.
- Benigni, R. (1994). EVE, a distance based approach for discriminating non-linearly separable groups. *Quant. Struct. Act. Relat.* 13: 406-411.
- Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1994). QSAR models for both mutagenic potency and activity: application to nitroarenes and aromatic amines. *Environ. Mol. Mutag.* 24: 208-219.
- Benigni, R., Giuliani, A. (1994). Quantitative modeling and biology: the multivariate approach. *Am. J. Physiol.* 266: R1697-R1704.
- Benigni, R., Giuliani, A. (1994). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies in genetic toxicology: mathematical models, and the «biological activity» term of the relationship. *Mutat. Res.* 306: 181-186.
- Bertazzi, P.A., Di Domenico, A. (1994). Chemical, environmental, and health aspects of the Seveso, Italy, accident. In: *Dioxins and health*. A. Schecter (Ed.). New York, Plenum Press. p. 587-632.
- Bianchi, V., Zucco, F. (1994). Potenzialità ed uso delle colture cellulari in tossicologia. In: *Colture cellulari in tossicologia*. F. Zucco, V. Bianchi (Eds). Roma, Lombardo Editore. p. 1-6.
- Bignami, M., Karran, P. (1994). DNA damage tolerance, mismatch repair and genome instability. *BioEssays*, 16: 1-7.
- Binetti, R., Marcello, I. (1994). Features of the Italian National Inventory of Chemical Substances. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (4): 445-455.
- Bochicchio, F., Campos Venuti, G., Felici, F., Grisanti, A., Grisanti, G., Kalita, S., Moroni, G., Nuccetelli, C., Risica, S., Tancredi, F. (1994). Characterization of some parameters affecting the radon exposure of the population. *Radiat. Protect. Dosim.* 56 (1/4): 137-140.
- Bochicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S., Tommasi, R., Tommasino, L., Torri, G. (1994). The Italian survey as the basis of the national radon policy. *Radiat. Protect. Dosim.*, 56 (1/4): 1-4.
- Bonadonna, L., Dal Cero, C., Conte, G. (1994). L'incertezza nelle procedure di controllo ambientale: il caso delle analisi delle acque di balneazione. *Inquinamento* 11: 60-63.
- Bonadonna, L., De Angelis, S., Donati, G., Veschetti, E. (1994). Attività batteriostatica e battericida dei tensioattivi cationici e loro determinazione in condizioni specifiche. *Riv. Ital. Sostanze Grasse*, 71: 153-161.
- Bonadonna, L., Di Girolamo, I. (1994). *Aeromonas* in acque potabili: un rischio reale o potenziale? *Igiene e Sanità Pubblica*, 50 (2/3): 81-90.
- Bonadonna, L., Di Girolamo, I., Mancini, L., Ottaviani, M. (1994). Aspetti igienico-sanitari del riutilizzo delle acque reflue e dei fanghi di depurazione. In: *Acque reflue e fanghi di depurazione*. A cura di A. Frigerio e D. Rossi. Milano, GSISR, p. 334B-340B.
- Bonadonna, L., Liberti, R., Di Girolamo, I. (1994). Studio preliminare sulle acque e sui sedimenti del fiume Arrone (Roma): aspetti microbiologici. *Acqua Aria*, 3: 315-318.
- Bonadonna, L., Marconi, A. (1994). A comparison of two air samplers for recovery of indoor bioaerosol. *Aerobiologia*, 10 (2): 153-156.
- Bordi, F., Fanibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1994). ESR dose assessment in irradiated chicken legs. *Radiat. Phys. Chem.*, 43 (5): 487-491.
- Bortolin, E., Fanibene, P., Onori, S. (1994). ESR investigation of gamma irradiated termoluminescent Mg_2SiO_4 : Tb. In: Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR. Capri, 19-22 Ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 21-22.
- Branch, P., Aquilina, G., Hess, P., Bignami, M., Karran, P. (1994). Mammalian cells defective in DNA mismatch correction. *Ann NY Acad. Sci.* 726: 355-358.
- Branchini, P., Ciuchini, M., Cosmo, G., Daurù, U., De Angelis, A., Del Giudice, P., Lyons, L., Saccavini, A., Stringhetta, F. (1994). b-tagging using shape

- variables in the hadronic decays of the Z^0 . In: *New computing techniques in physics research III. Proceedings of the Third international workshop on « Software engineering artificial intelligence and expert systems for high energy and nuclear physics »*. K.H. Becks, D. Perret-Gallix (Eds). Singapore, World Scientific. p. 283-289.
- Bruno, M., Barbini, D.A., Pierdominici, E., Serse, A.P., Ioppolo, A. (1994). Anatoxin-a and a previously unknown toxin in *Anabaena planctonica* from blooms found in Lake Mulargia (Italy). *Toxicon*, 32 (3): 369-373.
- Calicchia, A., Gambaccini, M., Indovina, P.L., Mazzei, F., Pugliani, L., Taibi, A. (1994). Molybdenum filter optimization in mammography. *Phys. Med.*, 10 (2): 55-60.
- Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Fabbrini, R. (1994). Stima dell'assunzione giornaliera di residui antiparassitari attraverso la dieta in Italia negli anni 1990-1991. *Riv. Sci. Aliment.*, 23 (4): 507-530.
- Campa, A., Del Giudice, P., Nadal, J.P., Parga, N. (1994). Neural networks as optimal information processors. *Int. J. Modern Phys. C*, 5 (5): 855-862.
- Campos Venuti, G., Grandolfo, M., Zapponi, G. (1994). Metodologia per la scelta dei livelli di riferimento sanitari e ambientali. In: *L'uomo e l'ambiente: rischi e limiti di accettabilità*. A cura di L. Bruzzi, F. Casali, G. Giacomelli, A. Lanza. (Quaderni di tecniche di protezione ambientale; 38). Bologna, Pitagora Editrice. p. 117-143.
- Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1994). Evoluzione della normativa sul radon indoors: analisi delle prospettive italiane. *La Riforma Medica*, 109 (2: Suppl. 1): 381-393.
- Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1994). Hard constituent quarks and electroweak properties of pseudoscalar mesons. *Phys. Lett.* B332: 1-7.
- Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1994). The charge form factor of pseudoscalar mesons in a relativistic constituent quark model. In: *Proceedings of the workshop on « CEBAF at higher energies »*. April 14-16, 1994. 6 p.
- Carere, A., Antoccia, A., Crebelli, R., Di Chiara, D., Fuselli, S., Iavarone, I., Isacchi, G., Lagorio, S., Leopardi, P., Marcon, F., Menditto, A., Tanzarella, C., Zijno, A. (1994). Exposure to benzene and genotoxic effects among filling station attendants. *Epidemiol. Prev.* 19: 1-5.
- Caroli, S. (1994). The adoption of good laboratory practice principles by Italian test facilities. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (4): 401-409.
- Caroli, S., Alimonti, A., Coni, E., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1994). The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 24 (5/6): 363-398.
- Caroli, S., Coni, E., Alimonti, A., Petrucci, F., Bolis, G.B., Cristallini, E. (1994). A pilot study on colon cancer occurrence as related to serum selenium levels. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 243-247.
- Caroli, S., La Torre, F., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1994). The speciation of proteic iron: the case of ferritin. In: *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*. P. Brätter, B. Ribas, P. Schramel (Eds). Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Vol. 6, p. 311-319.
- Caroli, S., La Torre, F., Petrucci, F., Violante, N. (1994). On-line speciation of arsenical compounds in fish and mussels extracts by HPLC-ICP-MS. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 1 (4): 205-208.
- Caroli, S., Violante, N., Alimonti, A., Senofonte, O., Fornarelli, L., Coni, E., Sabbioni, E., Pietra, R., Cristallini, E., Bolis, G.B., Falconieri, P. (1994). An overall approach to the assessment of reference values for trace elements in human tissues. In: *Trace element analytical chemistry in medicine and*

- biology*. P. Brätter, B. Ribas, P. Schramel (Eds). Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas. Vol.6, p. 173-182.
- Casano, L., Capogni, M., D'Angelo, A., Fabbri, F.L., Ghio, F., Giardoni, M., Girolami, B., Moricciani, D., Nobili, G., Passamonti, L., Russo, V., Sarwar, S., Schaerf, C., Votano, L., Zallo, A. (1994). High-resolution, low-energy electromagnetic calorimeters. In: *SCIFI 93. Workshop on scintillating fiber detectors*. Notre Dame (US), 24-28 October 1993. A.D. Bross, R.C. Ruchti, M.R. Wayne (Eds). Singapore, World scientific, p. 99-108.
- Castagnoli, O., Musmeci, L., Zavattiero, E., Maialetti, F., Chirico, M. (1994). Phosphorous release from municipal refuse disposed of in different landfills. *Fresenius Environ. Bull.*, 3: 257-262.
- Castagnoli, O., Zavattiero, E., Musmeci, L., Chirico, M. (1994). Heavy metal release from slags as a function of redox potential. *Fresenius Environ. Bull.*, 3: 24-29.
- Catena, G. (1994). Il telerilevamento per la conoscenza dell'ambiente urbano. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 49 (5): 977-987.
- Catena, G. (1994). Il telerilevamento, un moderno sistema di controllo dell'ambiente e delle situazioni rischiose per l'uomo. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 49 (5): 955-964.
- Catena, G. (1994). La fotografia e la termografia dall'aereo a complemento delle indagini sulle acque costiere. *Linea Ecologica*, 26 (3): 36-41.
- Catena, G. (1994). Uso di uno scanner termico per lo studio del tratto di mare antistante la tenuta di San Rossore (Pisa). *Linea Ecologica*, 26 (5): 26-32.
- Catena, G., Catalano, M. (1994). L'utilizzazione dell'infrarosso nello studio di alcune patologie degli alberi. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 49 (2): 517-527.
- Ceccotti, S., Macpherson, P., Karran, P., Bignami, M. (1994). O-methylguanine in DNA inhibits DNA replication and stimulates DNA repair synthesis *in vitro*. *Ann. NY Acad. Sci.*, 726: 340-342.
- Chemicals in the international trade: information and control (1994). Edited by S. Caroli, F. Chiodo and A. Menditto. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (4): 361-374.
- Chiodo, F., Menditto, A., Ouane-Keita, F., Caroli, S. (1994). The management of information: storage and retrieval of data. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (4): 433-437.
- Ciuchini, M., Franco, E., Martinelli, G., Reina, L. (1994) The $\Delta S=1$ effective hamiltonian including next-to-leading order QCD and QED corrections. *Nucl. Phys. B*, 415: 403-459.
- Ciuchini, M., Franco, E., Martinelli, G., Reina, L., Silvestrini, L. (1994). $b \rightarrow sy$ and $b \rightarrow sg$: a theoretical reappraisal. *Phys. Lett. B*, 334: 137-144.
- Ciuchini, M., Franco, E., Reina, L., Silvestrini, L. (1994). Leading-order QCD corrections to $b \rightarrow sy$ and $b \rightarrow sg$: decays in three regulation schemes. *Nucl. Phys. B*, 421: 41-64.
- Cicero, A.M., Diviacco, G., Ausili, A., Di Muccio, A., Giani, M., Mecozzi, M., Morlino, R. (1994). Indagine ambientale sull'area marina costiera antistante la piana di Albenga (Liguria occidentale). 1: finalità, generalità ambientali e livelli di composti organofosforati nei sedimenti. *Biol. Marin. Mediterr.*, 1 (1): 47-56.
- Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1994). Nucleon-nucleon correlations and final state interaction in inclusive quasi-elastic electron scattering off nuclei at $x > 1$. *Phys. Lett.*, B325: 276-282.
- Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1994). Gamma radiation induced effects on cefuroxime and cefotaxime. Investigation on degradation and syn-anti isomerization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20 (16): 2493-2508.

- Comba, P. (1994). Environmental epidemiology. In: *Contaminants in the environment. A multidisciplinary assessment of risk to man and other organisms*. A. Renzoni, N. Mattei, L. Lari, M.C. Fossi (Eds). London, Lewis Publishers. p. 207-211.
- Comba, P. (1994). Integrazione dell'approccio geografico e dell'approccio analitico in epidemiologia ambientale. *Epidemiol Prev.*, 18: 4-7.
- Coni, E., Alimonti, A., Bolis, G.B., Cristallini, E., Caroli, S. (1994). An experimental approach to the assessment of reference values for trace elements in human organs. *Trace Elem. Electrolytes*, 11 (2): 84-91.
- Coni, E., Caroli, S., Ianni, D., Bocca, A. (1994). A methodological approach to the assessment of trace elements in milk and dairy products. *Food Chem.*, 50: 203-210.
- D'Amico, L., Viviano, G. (1994). Rifiuti ospedalieri: aspetti gestionali. *GEA*, 4: 26-35.
- D'Errico, M.R., Sirnoni, F., Volterra, L., Gucci, P.M.B., Bruno, M. (1994). Crescita *in vitro* di *Prymnesium parvum* (Carter) proveniente dal lago di Mas-saciuccoli. *Acqua Aria*, 9: 823-828.
- D'Innocenzio, F., Marconi, A., Beccaloni, E., Scaccia, M., Alessi, M., Galoppini, P., Di Girolamo, P., Zucchi, A. (1994). Dati preliminari di esposizione a Pb e polveri, ottenuti con campionatori per la frazione inalabile aSO/CEN) e con campionatori regolamentari, in alcune officine dell'amministrazione postale. In: *Atti del 13. Congresso nazionale AIDII. Torino, 20-22 giugno 1994*. A cura di D. Cottica e M. Imbriani. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di medicina del lavoro e medicina riabilitativa). p. 33-37.
- D'Ovidio, M.C., Turillazzi, P.G. (1994). Changes in the serum protein fractions and specific alpha and beta proteins during lactation in *Macaca fascicularis*. *Lab. Anim. Sci.*, 44: 617-622.
- De Angelis, I. (1994). Tecniche per la coltivazione delle cellule *in vitro*. In: *Culture cellulari in tossicologia*. F. Zucco, V. Bianchi (Eds). Roma, Lombardo Editore. p. 31-54.
- De Angelis, I., Hoogenboom, L.A.P., Huvencers-Oorsprong, M.B.M., Zucco, F., Stammati, A. (1994). Established cell lines for safety assessment of food contaminants: differing furazolidone toxicity to V79, Hep-2 and Caco-2 cells. *Food Chem. Toxicol.*, 32 (5): 481-488.
- De Curtis, V., Gemma, S., Sbraccia, M., Testai, E., Vittozzi, L. (1994). The contribution of electrophilic and radicalic intermediates to phospholipid adducts formed by halomethanes *in vivo*. *J. Biochem. Toxicol.*, 9 (6): 305-310.
- De Felip, E., Di Domenico, A., Palleni, M., Ferri, F., Iacovella, N., Menale, G., Tafani, P., Tommasino, G., Turrio Baldassarri, L. (1994). Polychlorodibenzodioxin and polychlorodibenzofuran levels in dielectric fluids containing polychlorobiphenyls. *Toxicol. Environ. Chem.*, 46: 239-260.
- DELPHI Collaboration. (1994). Charged kaon production in tau decays at LEP. *Phys. Lett.*, B334: 435-449.
- DELPHI Collaboration. (1994). Improved measurements of cross sections and asymmetries at the Z^0 resonance. *Nucl. Phys.*, B418: 403-427.
- DELPHI Collaboration. (1994). Interference of neutral kaons in the hadronic decays of the Z^0 . *Phys. Lett.*, B323: 242-252.
- DELPHI Collaboration. (1994). Invariant mass dependence of particle correlations in hadronic final states from the decay of the Z^0 . *Z. Phys.*, C63: 17-28.
- DELPHI Collaboration. (1994). J/Ψ production in the hadronic decays of the Z^0 . *Phys. Lett.*, B341: 109-122.
- DELPHI Collaboration. (1994). A measurement of the B^0 meson mass. *Phys. Lett.*, B324: 500-508.

- DELPHI Collaboration. (1994). Measurement of the $B^0-\bar{B}^0$ mixing parameter in DELPHI. *Phys. Lett.*, B332: 488-500.
- DELPHI Collaboration. (1994). Measurement of the $B^0-\bar{B}^0$ mixing using the average electric charge of hadron-jets in Z^0 -decays. *Phys. Lett.*, B322: 459-472.
- DELPHI Collaboration. (1994). Measurement of the $e^+e^- \rightarrow \gamma\gamma(\gamma)$ cross section at LEP energies. *Phys. Lett.*, B327: 386-396.
- DELPHI Collaboration. (1994). Measurement of time dependent $B^0_d-\bar{B}^0_d$ mixing. *Phys. Lett.*, B338: 409-420.
- DELPHI Collaboration. (1994). A precision measurement of the average lifetime of B hadrons. *Z. Phys.*, C63: 3-15.
- DELPHI Collaboration. (1994). Production rate and decay lifetime measurements of B^0 mesons at LEP using D_s and 70 mesons. *Z. Phys.*, C61: 407-419.
- DELPHI Collaboration. (1994). Search for pair-produced heavy scalars in Z^0 decays. *Z. Phys.*, C64: 183-193.
- DELPHI Collaboration. (1994). Search for the standard model Higgs boson in Z^0 decays. *Nucl. Phys.*, B421: 3-37.
- DELPHI Collaboration. (1994). Study of hard scattering processes in multi-hadron production from $\gamma\gamma$ collisions at LEP. *Z. Phys.*, CC2: 357-365.
- Di Prospero, P., Piccardi, A., Binetti, R. (1994). Identification of n-hexane and separation from its isomers in samples of commercial preparations. *Toxicol. Environ. Chem.*, 43: 133-139.
- Diociaiuti, M., Falchi, M., Paoletti, L. (1994). Silicate particles engulfed in human alveolar macrophages: an analytic electron microscope study. *Mikrochim. Acta*, 114/115: 285-291.
- Donati, L., Keizer, J., Bottoni, P., Scenati, R., Funari, E. (1994). Koc estimation of deethylatrazine, deisopropylatrazine, hexazinone and terbuthylazine by reversed phase chromatography and sorption isotherms. *Toxicol. Environ. Chem.*, 44: 1-10.
- Ducret, J.E., Bemheim, M., Danel, J.F., Lakehal-Ayat, L., Le Goff, J.M., Magnon, A., Marchand, C., Morgenstem, J., Vernin, P., Brussel, M.K., Arenhovel, H., Beck, G., Wilbois, T., Capitani, G.P., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M. (1994). Separation of $^3\text{H}(e,\bar{e}p)$ structure functions up to 0.9 GeV/c momentum transfer. *Phys. Rev. C*, 49 (4): 1783-1798.
- Falchi, M., Donelli, G., Paoletti, L. (1994). Influence of particle size and chemical composition on efficiency of clearance mechanisms: an electron microscopy studies on humans. *Environ. Health Perspect.*, 102 (Suppl. 5): 241-243.
- Falchi, M., Paoletti, L. (1994). Metodiche e strumenti per l'analisi delle fibre di amianto in organi e tessuti umani. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 139-149.
- Fortini, P., Dogliotti, E. (1994). Molecular analysis of mutations induced by chemical carcinogens in mammalian cells. I. The use of selectable gene loci. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 183-190.
- Frosina, G., Fortini, P., Rossi, O., Carrozzino, F., Abbandandolo, A., Dogliotti, E. (1994). Repair of abasic sites by mammalian cell extracts. *Biochem. J.*, 304: 699-705.
- Gemma, S., Sbraccia, M., Testai, E., Vittozzi, L. (1994). *In vivo* production of different chloroform metabolites: effect of phenobarbital and buthionine sulfoximine pretreatment. *Environ. Health Perspect.*, 102 (Suppl. 9): 45-47.
- Giani, M., Gabellini, M., Pellegrini, D., Costantini, S., Beccaloni, E., Giordano, R. (1994). Concentration and partitioning of Hg, Cr, and Pb in sediments of dredge and disposal sites of the northern Adriatic sea. *Sci. Total Environ.*, 158: 97-112.

- Gianna, R., Bruno, M., Volterra, L. (1994). Determinazione HPLC di acido okadaico in epatopancreas di molluschi contenenti DSP. *Inquinamento*, 4: 60-63.
- Giaroli, C., Belli, S., Bruno, C., Candela, S., Grignoli, M., Minisci, S., Poletti, R., Riccò, G., Vecchi, G., Venturi, G., Ziccardi, A., Comba, P. (1994). Mortality study of asbestos cement workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66: 7-11.
- Giordano, R., Ciaralli, L., Gattorta, G., Ciprotti, M., Costantini, S. (1994). Analysis of tricyclohexyltin hydroxide using Zeeman graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Microchem. J.*, 49: 69-77.
- Giovani, C., Nuccetelli, C., Piermattei, S. (1994). L'uso dei muschi quali indicatori di radioattività: studi per una rete nazionale. In: *Atti del Convegno nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). Isotopi naturali ed artificiali nell'ambiente: aspetti radioprotezionistici e biogeochimici*. Maratea, 16-18 settembre 1992. Roma, ENEA. p. 71-75.
- Giuliani, A., Benigni, R. (1994). Metric spaces: a very versatile formalization frame for biological data. In: *Proceedings of the IMACS Symposium on mathematical modelling. I Mathmod*. Wien, February 2-4, 1994. I. Troch, F. Breitnecker (Eds). Vol. 2, p. 328-331.
- Giusti, A.M., Gratton, E., Parasassi, T., Raimondi, M., Ravagnan, G., Sapora, O. (1994). Tecniche di fluorescenza per l'osservazione di danni ossidativi prodotti da basse dosi di radiazioni ionizzanti sui lipidi di membrana. *Lettere GIC*, 3 (3): 170-179.
- Grandolfo, M. (1994). Bases scientifiques pour la limitation des expositions à des champs électromagnétiques non ionisants. In: *La pollution électromagnétique et la santé. Vers une maîtrise des risques*. Paris, Editions Frision-Roche. p. 127-142.
- Grandolfo, M. (1994). Extremely low frequency fields: exposure levels and risk assessment. In: *5. Congresso primeras jornadas hispano-lusas de protección radiológica*. Santiago de Compostela, 26-29 aprile 1994. Sociedad Espanola de Protección Radiológica. p. 24-26.
- Grandolfo, M. (1994). Il rischio da campi elettrici e magnetici. In: *Pericoli e paure. La percezione del rischio tra allarmismo e disinformazione*. Venezia, Marsilio Editori. p. 119-132.
- Grandolfo, M. (1994). Linee guida internazionali nelle applicazioni diagnostiche della risonanza magnetica. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 89-93.
- Grandolfo, M. (1994). Monitoraggio del rischio ambientale da campi elettromagnetici. In: *Il controllo dell'ambiente: sintesi delle tecniche di monitoraggio ambientale*. A cura di A. Zavatti (Ed.) (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). Bologna, Pitagora Editrice. p. 388-396.
- Guandalini, E., Mantovani, A., Fazzi, P., Gelosi, E., Colombari, P.T., Mazzini, M., Fausto, A.M. (1994). Histological study on the oocyte filaments of the silverside *Odonthestes bonariensis*. *J. Fish Biol.*, 44: 673-682.
- Gucci, P.M.B., Serse, A.P., Coccia, A.M., Tubaro, A., Della Loggia, R., Gianna, R., Bruno, M., Volterra, L. (1994). A comparison of methods for diarrhoeic shellfish poison detection. *Toxicol. Lett.*, 74: 91-97.
- Hess, P., Aquilina, G., Dogliotti, E., Bignami, M. (1994). Spontaneous mutations at *aprt* locus in a mammalian cell line defective in mismatch recognition. *Somatic Cell Mol. Genet.*, 20 (5): 409-421.
- Iannelli, M.A., Marcucci, I., Vittozzi, L. (1994). Xenobiotic-metabolizing enzyme systems in test fish. V. Comparative studies of liver microsomal glucuronyl-transferases. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 28: 172-180.
- Indoor radon remedial action. The scientific basis and the practical implications. (1994). Proceedings of the First international workshop held in Rimini, Italy. June 27 - July 2, 1993. G. Campos Venuti, A. Janssens, M.

- Olast, S. Piemmattei, J. Sinnaeve, L. Tommasino. (Eds). *Radiat. Protect. Dosim.*, 56: (1/4).
- Inversini, G., Lepori, V., Gallo, F., Vecchia, P., Polichetti, A. (1994). Archivio nazionale delle emittenti radiotelevisive: valutazioni sanitarie ed ambientali in regione Lombardia. In: *Atti del primo convegno nazionale « Fisica dell'ambiente. Ricerca monitoraggio prevenzione »*. Brescia, 15-17 dicembre 1993, p. 335-337.
- Inversini, G., Lepori, V., Vecchia, P. (1994). An alternative system to evaluate the compatibility of broadcasting emitters with the hosting territory in the province of Como. In: *Proceedings of the Radiation protection symposium: radiation protection in neighbouring countries in central Europe*. Obergurgl, Austria, 28-30 April 1993. Herausgeber und Verleger. Vol. 3, p. 366-369.
- Karran, P., Bignami, M. (1994). DNA damage tolerance, mismatch repair and genome instability. *BioEssays.*, 16 (11): 833-839.
- Lagorio, S., Forastiere, F., Iavarone, I., Rapiti, E., Vanacore, N., Perucci, C.A., Carere, A. (1994). Mortality of filling station attendants. *Scand. J. Work Environ. Health.*, 20: 331-338.
- Lagorio, S., Fuselli, S., Iavarone, I., Vanacore, N., Carere, A. (1994). Esposizione a benzene tra gli addetti alle stazioni di rifornimento e composizione della benzina. *Med. Lav.*, 85 (5): 412-421.
- Lagorio, S., Tagesson, C., Forastiere, F., Iavarone, I., Axelson, O., Carere, A. (1994). Exposure to benzene and urinary concentrations of 8-hydroxydeoxyguanosine, a biological marker of oxidative damage to DNA. *Occup. Environ. Med.*, 51: 739-743.
- Larsen, B.R., Turrio Baldassarri, L., Nilsson, T., Iacovella, N., Di Domenico, A., Montagna, M., Facchetti, S. (1994). Toxic PCB congeners and organochlorine pesticides in Italian human milk. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 28: 1-13.
- Le Goff, J.M., Bernheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., Danel, J.F., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Gerard, A., Jodice, M., Magnon, A., Marchand, C., Morgenstem, J., Picard, J., Reffay, D., Vernin, P., Zghiche, A. (1994). Short range interaction of nucleons inside the nucleus via $^4\text{He}(e-\text{ep})\text{R}$ reactions. *Phys. Rev. C*, 50 (5): 2278-2287.
- Liuti, S., Benhar, O. (1994). Electron-nucleus cross sections ratios at Bjorken $x > 1$. In: *Proceedings of the XIII International conference on particles and nuclei*. Perugia, June 28-July 2, 1993. Singapore, World Scientific. p. 348-350.
- Magnani, C., Comba, P., Di Paola, M. (1994). Mesoteliomi pleurici nell'Oltrepò Pavese: mortalità, incidenza e correlazioni con un insediamento del cemento amianto. *Med. Lav.*, 85 (2): 157-160.
- Marchiori, E., Bruno, M. (1994). Microcistine e danni alla fauna d'acqua dolce. *Ambiente, Risorse, Salute*, 13: 31-34.
- Marchiori, E., Bruno, M. (1994). Un invasore ben adattato: *Caulerpa taxifolia*. *Ambiente, Risorse, Salute*, 13: 31-33.
- Marconi, A., Valerio, F., Balducci, D., Ripanucci, G., Zucchi, A. (1994). Studio preliminare della applicazione del metodo di microscopia ottica: conteggio per punti all'analisi di campioni in massa. In: *Atti del 13. congresso nazionale AIDII*. Torino, 20-22 giugno 1994. A cura di D. Cottica e M. Imbriani. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di medicina del lavoro e medicina riabilitativa). p. 11-14.
- Maresca, V., Saporà, O., Tabocchini, M.A. (1994). Radiation induced damage on DNA of differentiated and actively proliferating cells: influence of genome structural organization and of endogenous radioprotectors. In: *Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR*. Capri, 19-22 ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 62-63.

- Marsili, G. (1994). Da Seveso ad oggi i rischi da gestire. *Ambiente*, 2 (3): 44-49.
- Marsili, G. (1994). Depositi GPL: la sicurezza a rapporto. *Ambiente*, 2 (11): 9-28.
- Mazzaferro, S., Perruzza, I., Pasquali, M., Costantini, S., Giordano, R., Ballanti, P., Manni, M., Bonucci, E., Coen, G. (1994). Role of 1 alfa-hydroxi cholecalciferol on aluminium accumulation in predialysis chronic renal failure. *Ital. J. Mineral Electrolyte Metab.*, 8 (3): 129-134.
- Mazzaschi, L., Zucchiatti, A., Anghinolfi, M., Corvisiero, P., Mokeev, V.I., Ricco, G., Ripani, M., Sanzone, M., Taiuti, M., Levi Sandri, P., Bianchi, N., De Sanctis, E., Abolese, A., Fantoni, A., Muccifora, V., Polli, E., Reolon, A.R., Rossi, P., Schaerf, C., Capogni, M., Casano, L., D'Angelo, A., Hu, L., Moricciani, D., Ghio, F., Girolami, B., Bellini, V. (1994). Simulation of photon-nucleon interactions. Part II. η photoproduction with a 4π BGO calorimeter. *Nucl Instrum. Methods Phys. Res. A*, 343: 441-447.
- Menditto, A., Ouane-Keita, F., Chiodo, F., Caroli, S (1994). Critical selection of toxicological data on chemicals. The example of the International Register of Potentially Toxic Chemicals Data Bank. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (4): 425-431.
- Menichini, E., Tancredi, F. (1994). Osservazioni sul dosaggio di alcuni composti policiclici aromatici nell'applicazione delle « Linee guida per le emissioni industriali » (DM 12 luglio 1990). *Inquinamento*, 36 (6): 44-48.
- Miniero, R., De Felip, E., Di Domenico, A., Ferri, F., Fulgenzi, A., Iacovella, N., La Rocca, C., Rodriguez, F., Scotto Di Tella, E., Silvestri S., Tafani, P., Turrio Baldassarri, L., Volpi, F. (1994). PCDDs, PCDFs and PCBs in the soil of an industrial site. II. Preliminary assessment. *Fresenius Environ. Bull.*, 3: 339-344.
- Molinini, R., Paoletti, L., Albrizio, M., Caruso, G., Jacobellis, U., Ferri, G.M., Nardulli, F., Pollice, L. (1994). Quattro casi di neoplasia vescicale in soggetti professionalmente esposti ad amianto. *Acta Oncol.*, 15 (1): 11-17.
- Moricciani, D., Bianco, S., Casano, L., Capogni, M., D'Angelo, A., Fabbri, F.L., Ghio, F., Giardoni, M., Girolami, B., Hu, L., Nobili, G., Passamonti, L., Russo, V., Sar var, S., Schaerf, C., Votano, L., Zallo, A., (1994). High resolution lead/scintillating fiber calorimetry in the 20 MeV-1.2G e V range. In: *Proceedings of the 4. International conference on « Calorimetry in high energyphysics »*. Isola d'Elba, 19-25 September 1993. A. Menzione, A. Scribano (Eds). Singapore, World scientific, p. 467-471.
- Mura, M.C., Bielli, G., Garcia Miguel, J.A., Soggiu, M.E., Valero, F. (1994). Monossido di carbonio nell'atmosfera di una zona di Roma. *Boll. Geofis.*, 17 (2): 55-62.
- Mura, M.C., Soggiu, M.E. (1994). Procedure per analizzare il comportamento in atmosfera di contaminanti rilevati in stazioni di monitoraggio in area urbana. Modelli stocastici. In: *Inquinamento atmosferico*. A cura di A. Frigerio e D. Rossi. Milano, GSISR. p. 257D-274D.
- Muscillo, M., Aulicino, F.A., Petti, A.M., Patrizia, O., Volterra, L., Fara, G.M. (1994). Molecular techniques for the identification of enteric viruses in marine water. *Water Res.*, 28 (1): 1-7.
- Muscillo, M., La Rosa, G. (1994). Caratterizzazione elettroforetica di reovirus in lisati cellulari. *Ig. Mod.*, 102: 717-728.
- Musmeci, L. (1994). Individuazione delle caratteristiche di pericolosità dei rifiuti attraverso saggi di eluizione. Procedure di intercalibrazione internazionali. In: *Rifiuti urbani ed industriali*. A cura di A. Frigerio e D. Rossi. Milano, GSISR. p. 382A-398A.
- Musmeci, L., Gucci, P.M.B., Volterra, L. (1994) Paper as reference material in « Sturm test » applied to insoluble substances. *Environ. Toxicol. Water Quality*, 9: 83-86.

- Ottaviani, M., Bonadonna, L., Di Girolamo, I., Mancini, L., Veschetti, E. (1994). Hygienic and sanitary assessment of waste water reuse. In: *Environmental contamination*. 6th International conference. Delphi, October 1994. A. Santarsiero, S.P. Varnavas (Eds). Edinburgh, CEP Consultants. p. 69-71.
- Paoletti, L., Diociauti, M., Gianfagna, A., Viviano, G. (1994). Physico-chemical characterization of crystalline phases in fly ashes. *Mikrochim. Acta*, 114/115: 397-404.
- Paoletti, L., Viviano, G., Ziemacki, G. (1994). Caratterizzazione del materiale particellare in area urbana: parametri significativi alla luce dei nuovi orientamenti internazionali. In: *Inquinamento atmosferico*. A cura di A. Frigerio e D. Rossi. Milano, GSISR. p. 62D-67D.
- Parasassi, T., Giusti, A.M., Gratton, E., Monaco, E., Raimondi, M., Ravagnan, G., Sapora, O. (1994). Evidence for an increase in water concentration in bilayers after oxidative damage of phospholipids induced by ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 65 (3): 329-334.
- Patriarca, M., Fell, G.S. (1994). Determination of nickel in serum of hemodialysed patients by means of electrothermal atomic absorption spectrometry with deuterium background correction. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, 9: 457-461.
- Petrangeli Papini, M., Majone, M., Senofonte, O., Caroli, S. (1994). Optimization of the analytical procedure for Cr, Cu, Ni and Pb determination by ICP-AES in municipal landfill leachates. *Microchem. J.*, 50: 191-200.
- Petrini, C. (1994). Effetti sanitari dell'esposizione a campi magnetici a 50 Hz. *Rassegna Medica dei Lavoratori*, 9 (34/35): 226-234.
- Petruzzelli, G., Ottaviani, M., Lubrano, L., Veschetti, E. (1994). Characterization of heavy metal mobile species in sewage sludge for agricultural utilization. *Agrochimica*, 38 (4): 277-284.
- Pettinari, A., Mengucci, R., Belli, S., Comba, P. (1994). Studio di mortalità degli addetti alla produzione di manufatti in cemento-amianto nello stabilimento di Senigallia. *Med. Lav.*, 85 (3): 223-230.
- Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR (1994) Capri, 19-22 ottobre 1992. M. Belli, G. Grossi (Eds). *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1).
- Ramoni, C., Dupuis, M.L., Grandolfo, M., Polichetti, A., Vecchia, P. (1994). Modulation of the functional activity of NK cells by means of a sinusoidally varying magnetic field at 50 Hz. In: Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR. Capri, 19-22 ottobre 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 90-91.
- Risica, S., Grisanti, G., Tancredi, F., Delle Femmine, P., Caroli, S. (1994). A study of some stable elements and radionuclides in human milk. *Acta Chem. Hung. Mod. Chem.*, 131 (5): 651-660.
- Sambuy, Y., Stammati, A.L. (1994). Modelli cellulari intestinali per studi di tossicità organo-specifica. In: *Culture cellulari in tossicologia*. F. Zucco, V. Bianchi (Eds). Roma, Lombardo Editore. p. 121-144.
- Santarsiero, A., Villani, M. (1994). Gestione rifiuti ospedalieri. In: *Atti del 2. Congresso nazionale di medicina preventiva dei lavoratori della sanità*. Brescia, 8-10 giugno 1994. p. 254-257.
- Santarsiero, A., Villani, M., Ottaviani, M. (1994). Medical waste management. In: *Environmental contamination*. 6th International conference. Delphi, October 1994. A. Santarsiero, S.P. Varnavas (Eds). Edinburgh, CEP Consultants. p. 75-77.
- Santini, M.T., Cametti, C., Straface, E., Grandolfo, M., Indovina, P.L. (1994). A static magnetic field does not affect the dielectric properties of chick embryo myoblast membranes. *Int. J. Radiat. Biol.*, 65 (2): 277-284.
- Sapora, O. (1994). Radiobiological aspects of syndromes resulting from acute exposure to ionizing radiation. In: *International congress on advanced diagnostic modalities and new irradiating techniques in radiotherapy*. Perugia,

- March 9-11, 1994. G. Gobbi, P. Latini (Eds). Napoli, L'Antologia. p. 245-251.
- Sapora, O. (1994). Structure of the cell nucleus and radiation induced damage. Proceedings of the VI Congresso nazionale SIRR. Capri, October 19-22, 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 43-47.
- Scucchi, L., Mingazzini, P.L., Di Stefano, D., Falchi, M., Camilli, A., Vecchione, A. (1994). Two cases of « multicistic peritoneal mesothelioma »: description and critical review of the literature. *Anticancer Res.*, 14: 715-720.
- Seniori Costantini, A., Pirastu, R., Lagorio, S., Miligi, L., Costa, G. (1994). Studying cancer among female workers: methods and preliminary results from a record-linkage system in Italy. *J. Occup. Med.*, 36 (11): 1180-1186.
- Sick, I., Fantoni, S., Fabrocini A., Benhar, O. (1994). Spectral function of medium-heavy nuclei and electron scattering. *Phys. Lett. B*, 323: 267-272.
- Simula, S. (1994). Nucleon-nucleon correlations and multi-quark cluster effects in semi-inclusive deep inelastic lepton scattering off nuclei. In: *Proceedings of the workshop on « CEBAF at higher energies »*. April 14-16, 1994. 6 p.
- Sotona, M., Frullani, S. (1994). Electroproduction of strangeness and spectroscopy of light hypernuclei. *Prog. Theor. Phys. Suppl.*, 177: 151-175.
- Spielmann, H., Lovell, W.W., Holzle, E., Johnson, B.E., Maurer, T., Miranda, M.A., Pape, W.J.W., Sapora, O., Sladowski, D. (1994). *In vitro* phototoxicology testing. *ATLA*, 22: 314-348.
- Stammati, A.L., Sambuy, Y. (1994). Colture cellulari e loro evoluzione *in vitro*: vari tipi di colture, trasformazione, invecchiamento, apoptosi, differenziazione. In: *Colture cellulari in tossicologia*. F. Zucco, V. Bianchi (Eds). Roma, Lombardo Editore. p. 7-30.
- Stazi, A.V., Mantovani, A., Fuglieni, F., Dojmi Di Delupis, G.L. (1994). Observations on fungal infection of the ovary of laboratory-cultured *Daphnia magna*. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.*, 53: 699-703.
- Tabocchini, M.A. (1994). Molecular and cellular effects of high LET radiation. In: Proceedings of the VI Convegno nazionale SIRR. Capri, October 19-22, 1992. *Phys. Med.*, 10 (Suppl. 1): 48-51.
- Tarchi, M., Orsi, D., Comba, P., De Santis, M., Pirastu, R., Battista, G., Valiani, M. (1994). Cohort mortality study of rock salt workers in Italy. *Am. J. Industr. Med.*, 25: 251-256.
- Testai, E. (1994). La biotrasformazione degli xenobiotici. In: *Colture cellulari in tossicologia*. F. Zucco, V. Bianchi (Eds). Roma, Lombardo Editore. p. 81-98.
- Testai, E., Gemma, S., Gervasi, P.G., Menicagli, S., Vittozzi, L. (1994). Effect of ethanol on CHCl_3 metabolism in hepatic microsomes from Osborne-Mendel rats. *Environ. Health Perspect.*, 102 (9): 25-30.
- Torchio, P., Lepore, A.R., Corrao, G., Comba, P., Settini, L., Belli, S., Magnani, C., Di Orio, F. (1994). Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci. Total Environ.*, 149: 183-191.
- Traina, M.E., Ade, P., Siepi, G., Urbani, E., Petrelli, M.G. (1994). A review of the effect of pesticide formulations on male fertility. *Int. J. Environ. Health Res.*, 4: 38-47.
- Traina, M.E., Ade, P., Urbani, E. (1994). No evidence of effect on male mice germ cells after acute treatment with thiram. *Biomed. Environ. Sci.*, 7: 320-326.
- Turrio Baldassarri, L., Bocca, A., Di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N. (1994). GC-MS isomer-specific determination of PCBs and some chlorinated pesticides in milk and cheese samples. In: *Organohalogen compounds. Dioxin 94*. 14 th International symposium on chlorinated dioxins, PCB and related compounds. Kyoto, November 1994. H. Fiedler, *et al.*

- (Eds). Department of Environmental and Sanitary Engineering, Kyoto University. Vol. 20, p. 221-224.
- Turrio Baldassarri, L., Carere, A., Di Domenico, A., Fuselli, S., Iacovella, N., Rodriguez, F. (1994). La contaminazione dell'aria e del particolato inalabile a Roma: PCDD, PCDF, PCB, IPA e benzene. In: *Atti del Simposio nazionale sulle strategie e tecniche di monitoraggio dell'atmosfera*. Roma, 20-22 settembre 1993. A cura di P. Ciccioli. Roma, Società Chimica Italiana. p. 598-604.
- Turrio Baldassarri, L., Carere, A., Di Domenico, A., Fuselli, S., Iacovella, N., Rodriguez, F. (1994). PCDD, PCDF, and PCB contamination of air and inhalable particulate in Rome. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 348: 144-147.
- Turrio Baldassarri, L., De Felip, E., Di Domenico, A., Ferri, F., Iacovella, N., Longo, O.A., Miniero, R., Scotto Di Tella, E., Volpi, F. (1994). PCDDs, PCDFs, and PCBs in the soil of an industrial site. I. Outline and evaluation of the analytical method. *Fresenius Environ. Bull.*, 3: 281-286.
- Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A., Iacovella, N., La Rocca, C., Rodriguez, P. (1994). PCB, PCDD, and PCDF contamination of sediments from the Venice lagoon. In: *Organohalogen compounds. Dioxin 94. 14 th International symposium on chlorinated dioxins, PCB and related compounds*. Kyoto, November 1994. H. Fiedler, *et al.* (Eds). Department of Environmental and Sanitary Engineering, Kyoto University. Vol. 20, p. 183-186.
- Vecchia, P. (1994) Analisi e quantificazione dei rischi da radiazioni non ionizzanti. In: *Il controllo dell'ambiente: sintesi delle tecniche di monitoraggio ambientale*. A cura di A. Zavatti (Ed.). (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). Bologna, Pitagora Editrice. p. 427-435.
- Vecchia, P. (1994). I rischi per la salute dell'inquinamento elettro-magnetico. *Lega contro i Tumori*, (8): 4-6.
- Vecchia, P. (1994). Il ruolo delle considerazioni sanitarie nelle normative relative agli elettrodotti. In: *Giornata di studio Linee elettriche e ambiente: problemi tecnici e legislativi*, Roma, 22 febbraio 1994. Roma, CNR. p. 54-60.
- Vecchia, P. (1994). La prospettiva dei rischi da radiazioni non ionizzanti nella realtà italiana. In: *Atti del primo convegno nazionale: « Fisica dell'ambiente. Ricerca, monitoraggio, prevenzione »*. Brescia, 15-17 dicembre 1993. p. 195-198.
- Vecchia, P. (1994). Sviluppo e orientamento nella protezione dai campi elettromagnetici. *G. Igien. Ind.*, 19 (2): 45-50.
- Vittozzi, L. (1994) Application of metabolic studies to the evaluation of the toxicity of chemicals to man. In: *Contaminants in the environment. A multidisciplinary assessment of risks to man and other organisms*. A. Renzoni, N. Mattei, L. Lari, M.C. Fossi (Eds). Boca Raton, Lewis Publishers/CRC Press. p. 69-73.
- Vittozzi, L., Keizer, J., Iannelli, M.A., Soldano, S. (1994). Comparative aspects of the metabolism and toxicity of xenobiotics in fish. In: *Contaminants in the environment. A multidisciplinary assessment of risks to man and other organisms*. A. Renzoni, N. Mattei, L. Lari, M.C. Fossi (Eds). Boca Raton, Lewis Publishers/CRC Press. p. 75-79.
- Viviano, G., Ziemacki, G., Sensi, F., Muzi, A., Silvestri, A. (1994). Monitoraggio delle emissioni da impianti di incenerimento: utilizzo operativo dei dati e verifiche di corretto funzionamento. In: *Atti del IV Convegno nazionale « Inquinamento dell'aria e tecniche di riduzione »*. Rubano, 16-18 novembre 1994. p. 33-41.
- Volterra, L. (1994). Bacini di lagunaggio. *L'Ingegnere*, 28: 5-16.
- Volterra, L. (1994). L'inquinamento batteriologico dello stagno costiero di S. Ina Arrubia (Sardegna centro-occidentale). *Inquinamento*, 26 (3): 64-66.
- Zapponi, G.A. (1994). I rischi per la salute umana e l'ambiente connessi con la ricerca e la coltivazione di risorse geotermiche. In: *Atti della giornata di*

- studio « Geotermia: possibili effetti sulla salute e risanamento di aree compromesse ». Piancastagnaio (SI), 9 luglio 1994. p. 41-50.
- Zghiche, A., Danel, J.F., Bemheim, M., Brussel, M.K., Capitani, G.P., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Gerard, A., Le Goff, J.M., Magnon, A., Marchand, C., Meziani, Z.E., Morgenstern, J., Picard, J., Reffay-Pikeroen, D., Traini, M., Turck-Chieze, S., Vernin, P. (1994). Longitudinal and transverse. Responses in quasi-elastic electron scattering from ^{204}Pb and ^4He . *Nucl. Phys. A*, 572: 513-559.
- Zhukovskaya, N., Branch, P., Aquilina, G., Karran, P. (1994). DNA replication arrest and tolerance to DNA methylation damage. *Carcinogenesis*, 15 (10): 2189-2194.
- Zijno, A., Marcon, F., Leopardi, P., Crebelli, R. (1994). Simultaneous detection of X-chromosome loss and non-disjunction in cytokinesis-blocked human lymphocytes by *in situ* hybridization with a centromeric DNA probe; implications for the human lymphocyte *in vitro* micronucleus assay using cytochalasin B. *Mutagenesis*, 9 (3): 225-232.
- Zijno, A., Marcon, F., Leopardi, P., Salvatore, G., Carere, A., Crebelli, R. (1994). An assessment of the *in vitro* clastogenicity of erythrosine. *Food Chem. Toxicol.*, 32 (2): 159-163.
- Zucco, F., De Angelis, I., Vincentini, O., Rossi, L., Steinkuhler, C., Stamatii, A. (1994). Potential use of the human intestinal cell line Caco-2 in toxicologic investigation. *In vitro Toxicol.*, 7 (2): 107-112.

PROGETTO: FARMACI.

- Bartolomei, M., Cignitti, M., Cotta Ramusino, M., Iela M.T., Soccorsi, L. (1994). Solid-phase thermal decomposition of benomyl. *Pestic. Sci.*, 41: 91-95.
- Betto, P., Popoli, P., Ricciarello, G., Caporali, M.G., Antonini, R. (1994). Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of adenosine and dopamine in rat striatal tissue with combined ultraviolet absorbance and electrochemical detection. *J. Chromatogr. B*, 662: 21-25.
- Biondi, M., Peronti, M., Pacitti, F., Pancheri, P., Pacifici, R., Altieri, I., Paris, L., Zuccaro, P. (1994). Personality, endocrine and immune changes after eight months in healthy individuals under normal daily stress. *Psychother. Psychosom.*, 62: 176-184.
- Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino L. (1994). Phencyclidine reduces inherited neocortical spindling in DBA/2J mice. *Life Sci.*, 54: 235-240.
- Capasso, A., Di Giannuario, A., Pieretti, S., Sorrentino, L., Loizzo A. (1994). Effect of des-tyrosine-gamma endorphin on neocortical spike-and-wave episodes in DBA/2J mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 261: 209-212.
- Capasso, A., Sorrentino, L., Di Giannuario, A., Palazzesi, S., Pieretti, S., Loizzo, A. (1994). Dexamethasone and hormones related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulate inherited neocortical spindling in DBA/2J mice. *Neuropsychobiology*, 29: 143-151.
- Capasso, A., Sorrentino, L., Di Giannuario, A., Pieretti, S., Loizzo, A. (1994). Opioids regulation of neocortical spindling episodes of DBA/2J mice. *Progr. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 18: 779-792.
- Chifundera, K., Palazzino, G., Messana, I., Ping, L., Galeffi, C., Cannarsa, G. (1994). Norlignan glucosides from *Curculigo recurvata*. *Phytochemistry*, 35 (5): 1343-1348.
- Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1994). Gamma radiation induced effects on cefuroxime and cefotaxime. Investi-

- gation on degradation and syn-anti isomerization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20 (16): 2493-2508.
- Cotta Ramusino, M., Pichini, S. (1994). A¹H-NMR study of inclusion complex formation between β -cyclodextrin and monohydroxypyridines. *Carbohydr. Res.*, 259: 13-19.
- D'Amore, A., Mazzucchelli, A., Loizzo, A., Renzi, P. (1994). Stress neonatale ed effetti comportamentali a lungo termine nei topi. *Riv. Psicol.*, 79: 8-9.
- Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C., Gatta, F. (1994). New [g]-fused [1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidines: synthesis of pyrido [3,2-e] and [4,3-e] [1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidine, pyrimido [5,4-e] [1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidine and [1,2,4] triazolo [1,5-c] pteridine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 31: 1503-1507.
- Di Giannuario, A., Pieretti, S., Luzi, M., Loizzo, A. (1994). Sub-chronic treatment with fragments of betaendorphin prevents EEG seizures and behavioural alterations induced by centrally administered beta-endorphin in the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268: 1040-1050.
- Diana, G., Domenici, M.R., Loizzo, A., Scotti De Carolis, A., Sagratella, S. (1994). Age and strain differences in rat place learning and hippocampal dentate gyrus frequency-potential. *Neurosci. Lett.*, 171: 113-116.
- Diana, G., Sagratella, S. (1994). Different capability of N-methyl-D-aspartate antagonists to affect locomotor/exploratory activity of mice in a computerized on-line open field test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 48 (1): 291-295.
- Diana, G., Scotti De Carolis, A., Frank, C., Domenici, M.R., Sagratella, S. (1994). Selective reduction of hippocampal dentate frequency potentiation in aged rats with impaired place learning. *Brain Res. Bull.*, 35 (2): 107-111.
- Dionisotti, S., Conti, A., Sandoli, D., Zocchi, C., Gatta, F., Ongini, E. (1994). Effects of the new A₂ adenosine receptor antagonist 8FB-PTF, an 8 substituted pyrazolo-triazolo-pyrimidine, on *in vitro* functional models. *Br. J. Pharmacol.*, 112: 659-665.
- Domenici, M.R., Sagratella, S., Ongini, E., Longo, R., Scotti De Carolis, A. (1994). Felbamate displays *in vitro* antiepileptic effects as a broad spectrum excitatory amino acid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 271: 259-263.
- Farina, A., Doldo, A., Cotichini, V., Gallo, F.R., Calandra, S. (1994). Assay and purity control of ticlopidine by thin layer chromatography. *J. Planar Chromatogr.*, 7: 386-388.
- Ferré, S., Popoli, P., Giménez-Llort, L., Finman, U.B., Martinez, E., Scotti De Carolis, A., Fuxe, K. (1994). Postsynaptic antagonistic interaction between adenosine A₁ and dopamine D₁ receptors. *NeuroReport*, 6: 73-76.
- Fortuna, S., Pintor, A., Nalepa, I., Michalek, H. (1994). Altered modulation by excitatory amino acids or cortical phosphatidylinositol system stimulated by carbachol in rats poisoned by an anti-cholinesterase compound, diisopropyl fluorophosphate. *Neurotoxicology*, 15 (3): 735-740.
- Frank, C., Longo, R., Sagratella, S. (1994). Pertussis toxin prevents neomycin-induced calcium-dependent electrophysiological effects in rat hippocampal slices. *Gen. Pharmacol.*, 25 (5): 957-961.
- Frank, C., Sconi De Carolis, A., Sagratella, S. (1994). Influence of adenosiner-gic drugs on the epileptiform and neurotoxic effects of N-methyl-D-aspartate: comparison with the effects of MK801. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 327 (1): 3-12.
- Gagliardi, L., De Orsi, D., Cavazzutti, G., Tonelli, D., Zappoli, S. (1994). HPLC determination of oxiracetam, its impurities and piracetam in pharmaceutical formulations. *Anal. Lett.*, 27 (5): 879-885.

- Galeffi, C. (1994). The tropical forest as a source of raw materials. In: Man and his environment Tropical forest and the conservation of species. *Pontif. Acad. Sci. Scr. Varia*, 84: 183-198.
- Gatta, F., Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C. (1994). New (f) fused xanthenes: synthesis of 1,3-dipropyl-1H, 3H-pyrazino, pyrido, pyrimido and pyrrolo (2,1-f) purine-2,4-diones. *J. Heterocycl. Chem.*, 61: 81-86.
- Gatta, F., Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C., Fazio, C. (1994). Synthesis of 2,8-disubstituted 1,2,4-triazolo [5,1-i] purines. *J. Heterocycl. Chem.*, 31: 1171-1176.
- Gruppo di Studio Ser.t. — ISS. (1994). Qualificazione dei Ser.T. In: *Atti del IX Corso « Attività, finalità, valutazione dei servizi ed altre strutture per il trattamento dei tossicodipendenti »*. Roma, 15-19 novembre 1993. *Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo*, 17 (2): 39-45. Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: U. Avico, L. Camoni, T. Macchia, F. Taggi, M. Bugarini, R. Mancinelli.
- Leuzzi, V., Cardona, F., Antonozzi, I., Loizzo, A. (1994). Visual, auditory and somatosensorial evoked potentials in early and late treated adolescents with phenylketonuria. *J. Clin. Neurophysiol.*, 11: 602-606.
- Longo, R., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1994). Effects of calcium antagonists on hypoxic and NMDA injury in rat hippocampal slices. *Life Sci.*, 55 (6): 455-462.
- Macchiarelli, G., Chiavarelli, R., Macchiarelli, A.G., Chiavarelli, M., Nigri, G., Fabi, F., Del Basso, P., Motta, P.M., Marino, B. (1994). *In vitro* effects of cardioplegic solutions on human saphenous vein endothelium. A scanning electron microscopy study. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 42: 264-270.
- Malorni, W., D'Ambrosio, A., Rainaldi, G., Rivabene, R., Viora, M. (1994). Thiol supplier N-acetylcysteine enhances conjugate formation between natural killer cells and K562 or U937 targets but increases the lytic function only against the latter. *Immunol. Lett.*, 43: 209-214.
- Mancinelli, R., Macchia, T., Gentili, S., Guiducci, M., Lugaresi, E., Ceccanti, M., De Vito, R. (1994). Red cell membrane cholesterol: comparison between alcoholic and control subjects. *Alcolologia*, 6 (1): 25-28.
- Marano, G. (1994). Airflow measurements in small animals. *Lab. Animal*, 28: 239-243.
- Marano, G., Argiolas, L. (1994). Postjunctional regulation by angiotensin II of α_1 -adrenoceptor-mediated pressor responses in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 261: 121-126.
- Meneguz, A., Betto, P., Ricciarello, G. (1994). Different effects of harmine on plasma concentrations of L-Dopa and on cerebral dopamine metabolism in rabbits and rats. *Pharmacology*, 48: 360-366.
- Michalek, H., Fortuna, S., Lorenzini, P., Pintor, A. (1994). Effects of isoflurophate during rat pregnancy on cholinesterases in maternal and fetal serum, placenta and amniotic fluid. *Pol. J. Pharmacol.*, 46 (4): 264-265.
- Pacifici, R., Di Carlo, S., Bacosi, A., Paris, L., Pichini, S., Zuccaro, P. (1994). Immunomodulating properties of carbamazepine in human and in animal model. *Boll. Lega Ital. Epil.*, 88: 25-28.
- Pacifici, R., Patrini, G., Venier, I., Parolaro, D., Zuccaro, P., Gori, E. (1994). Effect of morphine and methadone acute treatment on immunological activity in mice: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 269 (3): 1112-1116.
- Pichini, S., Zuccaro, P., Pacifici, R. (1994). Drugs in semen. *Clin. Pharmacol.*, 26 (S): 356-373.
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Capasso, A., Sorrentino, L., Loizzo, A. (1994). Effects induced by cysteamine on chemically-induced nociception in mice. *Life Sci.*, 54: 1091-1099.
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Domenici, M.R., Sagratella, S., Capasso, A., Sorrentino, L., Loizzo, A. (1994). Dexamethasone-induced selective inhibition

- of the central μ opioid receptor: functional *in vivo* and *in vitro* evidence in rodents. *Br. J. Pharmacol.*, 113: 1416-1422.
- Pintor, A., Fortuna, S., Michalek, H. (1994). Carbachol-induced accumulation of inositol phosphates and its modulation by excitatory amino acids in cortical slices of young and aged rats with down-regulation of muscarinic M-1-receptors. *Neurochem. Res.*, 19(10): 1311-1417.
- Popoli, P., Caporali, M.G. (1994). TRH-induced behaviour in rabbits as a simple model for neuropharmacological studies on the dopamine system. *Neurosci. Protocols*, 94: 1-7.
- Popoli, P., Pezzola, A., Domenici, M.R., Sagratella, S., Diana, G., Caporali, M.G., Bronzetti, E., Vega J., Scoti De Carolis, A. (1994). Behavioural and electrophysiological correlates of the quinolinic acid rat model of Huntington's disease in rats. *Brain Res. Bull.*, 35 (4): 329-335.
- Popoli, P., Pezzola, A., Reggio, R., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1994). CGS 21680 antagonizes motor hyperactivity in a rat model of Huntington's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 257: R5-R6.
- Popoli, P., Pezzola, A., Sagratella, S. (1994). Diphenyldantoin potentiates the EEG and behavioural effects induced by *N*-methyl-D-aspartate antagonists in rats. *Psychopharmacology*, 113: 471-475.
- Popoli, P., Pezzola, A., Scotti De Carolis, A. (1994). Modulation of striatal adenosine A₁ and A₂ receptors induces rotational behaviour in response to dopaminergic stimulation in intact rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 257: 21-25.
- Quaglia, M.G., Desideri, N., Bossù, E., Farina, A., Morrone, L.A. (1994). Chromatographic resolution and pharmacological investigation of ICI 118551, a new β_2 -blocker. *J. Chromatogr. A*, 666: 289-293.
- Quaglia, M.G., Farina, A., Kilar, F., Fanali, S., Bossù, E., Dell'Aquila, C. (1994). Analysis of a new doxorubicin derivative (FCE 23762) and related compounds by high performance capillary electrophoresis. *J. Liquid Chromatogr.*, 17 (18): 3911-3923.
- Quintieri, F., Viora, M. (1994). Immunomodulatory effects of antiretroviral drugs on human autoreactive response. *Fundam. Clin. Immunol.*, 2 (4): 215-221.
- Rasoanaivo, P., Nicoletti, M., Multari, G., Palazzino, G., Galeffi, C. (1994). Secoiridoids and related monoterpenes of *Anthocleista amplexicaulis*. *Fitoterapia*, 65 (1): 38-43.
- Rasoanaivo, P., Ratsimamanga-Urverg, S., Milijaona, R., Rafatro, H., Rakoto-Ratsimamanga, A., Galeffi, C., Nicoletti, M. (1994). *In vitro* and *in vivo* chloroquine-potentiating action of *Strychnos myrtoides* alkaloids against chloroquine-resistant strains of *Plasmodium malaria*. *Planta Med.*, 60 (1): 13-16.
- Sagratella, S. (1994). Enkephalinase inhibition and hippocampal excitatory effects of exogenous and endogenous opioids. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 18: 965-978.
- Sagratella, S., Scotti De Carolis, A., Diana, G., Domenici, M.R., Popoli, P. (1994). Selective reduction of hippocampal dentate frequency-potentiation in striatally lesioned rats with impaired place learning. *Brain Res.*, 660: 66-72.
- Salvati, S., Attorri, L., Malvezzi Campeggi, L., Olivieri, A., Sorcini, M., Fortuna, S., Pintor, A. (1994). Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on cerebral cortex of young and aged rats: lipid composition of synaptosomes, muscarinic receptor and acetylcholinesterase activity. *Neurochem. Res.*, 19: 1179-1184.
- Spina, E., Campo, G.M., Avenoso, A., Caputi, A.P., Zuccaro, P., Pacifici, R., Gatti, G., Strada, G., Bartoli, A., Perucca, E. (1994). CYP2D6-related oxidation polymorphism in Italy. *Pharmacol. Res.*, 29 (3): 281-289.
- Valvo, L., Paris, A., Savella, A.L., Gallinella, B., Ciranni, E. (1994). General high-performance liquid chromatographic procedures for the rapid scree-

ning of natural and synthetic corticosteroids. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 12 (6): 805-810.

- Viora, M., Camponeschi, B., D'Ambrosio, A., Di Carlo, S., Bacosi, A., Zuccaro, P., Pacifici, R. (1994). Modulatory effects of ddC and AZT/ddC combination on murine and human immune responses. *Cell. Pharmacol.*, 1: 263-268.
- Viora, M., Camponeschi, B., D'Ambrosio, A., Di Carlo, S., Bacosi, A., Zuccaro, P., Pacifici, R. (1994). Zidovudine effects on murine and human immune responses. *Immunol. Infect. Dis.*, 4: 47-53.

PROGETTO: PATOLOGIA INFETTIVA.

- Adone, R., Ciuchini, F., Pistoia, C., Piccininno, G. (1994). *In vitro* and *in vivo* immunobiological properties of murine monoclonal anti-Brucella antibodies. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 40: 818-821.
- Agresti, M.G., De Bernardis, F., Mondello, F., Bellocco, R., Carosi, G.P., Caputo, R.M., Milazzo, F., Chiodo, F., Giannini, V., Minoli, L., Ortona, L., Pastore, G., Piazza, M., Scalise, G., Cirelli, A., Chiesi, A., Greco, D., Vella, S., Cassone, A. (1994). Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 17-22.
- Alperovitch, A., Brown, P., Weber, T., Pocchiari, M., Hofman, A., Will, R. (1994). Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993 [Letter]. *Lancet*, 343: 918.
- Amici, C., Giorgi, C., Rossi, A., Santoro, M.G. (1994). Selective inhibition of virus protein synthesis by prostaglandin A₁: a translational block associated with HSP70 synthesis. *J. Virol.*, 68 (11): 6890-6899.
- Angiolella, L., Simonetti, N., Cassone, A. (1994). The lipopeptide antimycotic cilofungin modulates the incorporation of glucan-associated proteins into the cell of *Candida albicans*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33: 1137-1146.
- Ansuini, A., Candotti, P., Vecchi, G., Falbo, V., Minelli, F., Caprioli, A. (1994). Necrotogenic *E. coli* in rabbits and horses [Letter]. *Vet. Rec.*, 4: 608.
- Ansuini, A., Morganti, L., Sanguinetti, V., Perini, S., Fabbi, M., Guadagnini, P.F., Zavanella, M., Minelli, F., Morelli, R., Caprioli, A. (1994). Caratterizzazione di ceppi di *Escherichia coli* isolati da suini con diarrea o malattia degli edemi in allevamenti della pianura padana. *Sel. Vet.*, 35 (1): 1-7.
- Ausiello, C., Sestili, P., Locardi, C., Logozzi, M., Rizza, P., Parlanti, E., Yang, L., Modica, A., Modesti, A., Musiani, P., Kaido, T.J., Rozera, C., Buttò, S., Belardelli, F. (1994). Defective response to T cell mitogens in mice injected with human immunodeficiency virus type 1-infected U937 cells. *J. Gen. Virol.*, 75: 2789-2794.
- Baldassarri, L., Gelosia, A., Donelli, G. (1994). Le infezioni associate a cateteri intra ed extravascolari: fattori implicati nell'interazione microorganismo-biomateriale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 201-212.
- Baldassarri, L., Gelosia, A., Fiscarelli, E., Donelli, G., Mignozzi, M., Rizzoni, G. (1994). Microbial colonization of implanted silicone and polyurethane catheters. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 5: 601-605.
- Ballada, D., Biasio, L.R., Cascio, G., D'Alessandro, D., Donatelli, I., Fara, G.M., Pozzi, T., Profeta, M.L., Squarcione, S., Riccò, D., Todisco, T., Vacca, F. (1994). Attitudes and behavior of health care personnel regarding the influenza vaccination. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 63-68.
- Bandi, C., La Rosa, G., Comincini, S., Tasciotti, L., Damiani, G., Wang, G., Pozio, E. (1994). Microtaxonomy of *Trichinella* spp.: consistency of results obtained by RAPD and isozyme analyses. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), Septem-

- ber 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 61-66.
- Bernardo, A., Patrizio, M., Levi, G., Petrucci, T.C. (1994). Human immunodeficiency virus protein gp120 interferes with β -adrenergic receptor-mediated protein phosphorylation in cultured rat cortical astrocytes. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 14: 159-173.
- Birago, C., Pace, T., Picci, L., Ponzi, M. (1994). Isolation of a distally located gene possibly correlated with gametocyte production ability. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 89: 31-33.
- Bonamico, M., Luzzi, I., Annibale, B., Monti, S., Deganello, F., Pezzella, C., Petrozza, V., Carpino, F. (1994). Elevata incidenza di infezione da *Helicobacter pylori* in una casistica endoscopica pediatrica. *Minerva Pediatr.*, 46: 429-436.
- Bromuro, C., Torosantucci, A., Gomez, M.J., Urbani, F., Cassone, A. (1994). Differential release of an immunodominant 65 kDa mannoprotein antigen from yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 32: 447-459.
- Brown, P., Cervenakova, L., Goldfarb, L.G., McCombie, W.R., Rubenstein, R., Will, R.G., Pocchiari, M., Martinez-Lage, J.F., Scalici, C., Masullo, C., Graupera, G., Ligan, J., Gajdusek, D.C. (1994). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology*, 44 (2): 291-293.
- Bruschi, F., Pozio, E. (1994). Anaphylactic response to parasite antigens: a study in outbred and inbred *Trichinella*-infected mice. In: *Trichinellosis. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993.* C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 213-218.
- Buonaguro, L., Greco, D., Tornesello, M.L., Rago, M., Zaccarelli, M., Curcio, F., Castello, G., Sguazzo, N., Pipolo, G., Beth-Giraldo, E.B., Buonaguro, F.M., Giraldo, G. (1994). Analysis of HIV-1 env gene V3 loop sequence in a Southern Italian cohort of intravenous drug users. *AIDS*, 8 (2): 268-269.
- Buttò, S., Butteroni, C., Franco, M., Leone, P., Argentini, C., Micarelli, R., Rossi, G.B., Verani, P. (1994). Analisi genetica della regione V3 di HIV-1 in pazienti italiani. In: *VII Convegno nazionale: AIDS e sindromi correlate.* Bari, 12-14 novembre 1993. G. Pastore, G. Angarano, G. Visco (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 237-241.
- Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Pinto, A., Apollini, M., Rondinella, V., Bonomi, U., Benedetti, E., Cinco, M., Dessì, S., Dettori, G., Grillo, R., Falomo, R., Mansueto, S., Miceli, D., Marcuccio, L., Marcuccio, C., Pizzocaro, P., Schivo, M.L., Varaldo, E., Lupidi, R., Ioli, A., Marzolini, A., Rosmini, F. (1994). Survey on the prevalence of leptospira infections in the Italian population. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 173-180.
- Cantoni, M., Mariotto, A., Bellocco, R., Cascioli, R., Verdecchia, A. (1994). Eterogeneità del ritardo di notifica dei casi AIDS in Italia. *G. Ital. AIDS*, 5 (2): 68-75.
- Caprioli, A., Luzzi, I., Minelli, F., Benedetti, I., Tozzi, A.E., Mccolini, A., Gianviti, A., Principato, F., Rizzoni, G. (1994). Hemolytic uremic syndrome and verotoxin-producing *Escherichia coli* infection in Italy. 1988-1993. In: *Recent advances in verocytotoxin-producing Escherichia coli infections.* M.A. Karmali, A.G. Goglio (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 29-31.
- Caprioli, A., Luzzi, I., Rosmini, F., Resti, C., Edefonti, A., Perfumo, F., Farina, C., Goglio, A., Gianviti, A., Rizzoni, G. (1994). Community wide outbreak of hemolytic-uremic syndrome associated with non-O157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.*, 169: 208-211.
- Caprioli, A., Luzzi, I., Seganti, L., Marchetti, M., Karmali, M., Clarke, I., Boyd, B. (1994). Frequency and nature of verocytotoxin 2 (VT2) neutralizing ac-

- tivity (NA) in human and animal sera. In: *Recent advances in verocytotoxin-producing Escherichia coli infections*. M.A. Karmali, A.G. Goglio (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 353-356.
- Carlini, F., Mcolini, A., D'Aloja, P., Federico, M., Verani, P., Rossi, G.B. (1994). Identificazione dei determinanti genetici responsabili del fenotipo non produttore di un clone di HIV-1 (F12) mediante studi di complementazione. In: *VII Convegno nazionale: AIDS e sindromi correlate*. Bari, 12-14 novembre 1993. G. Pastore, G. Angarano, G. Visco (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 389-394.
- Castellacci, R., Stornelli, G., Carrano, M., Proietti, M.R., Gradoni, L. (1994). Leishmaniosi viscerale autoctona come causa di febbre di eziologia ignota: riflessioni da un caso clinico di nostra osservazione. *Clin. Ospedaliera*, 5 (1): 51-55.
- Castrucci, M.R., Campitelli, L., Ruggieri, A., Barigazzi, G., Sidoli, L., Daniels, R., Oxford, J.S., Donatelli, I. (1994). Antigenic and sequence analysis of H3 influenza virus haemagglutinins from pigs in Italy. *J. Gen. Virol.*, 75: 371-379.
- Chessa Ricotti, G., Buonomini, M.I., Merlitti, A., Karch, H., Luzzi, I., Caprioli, A. (1994). A fatal case of hemorrhagic colitis, thrombocytopenia, and renal failure associated with verocytotoxin-producing, non-O157 *Escherichia coli*. [Letter]. *Clin. Infect. Dis.*, 19: 815-816.
- Chiesa, C., Pacifico, L., Nanni, F., Orefici, G. (1994). Recurrent attacks of scarlet fever. *Arch. Pediatr. Adolescent Med.*, 148: 656-660.
- Christensen, G.D., Baldassarri, L., Simpson, W.A. (1994). Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci. In: *Infections associated with indwelling medical devices*. A.L. Bisno, F.A. Waldvogel (Eds). Washington, ASM. p. 45-78.
- Cialdea, L., Mele, A., Stroffolini, T., Novaco, F., Galanti, C., Catapano, R., Ferraro, P., Moiraghi, A., Marzolini, A. (1994). Acute hepatitis B in households of chronic carriers. [Letter]. *Vaccine*, 12 (12): 1150.
- Ciceroni, L., Bartoloni, A., Guglielmetti, P., Paradisi, F., Gamboa Barahona, H., Roselli, M., Ciarrocchi, S., Cacciapuoti, B. (1994). Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* in human settlements of the Cordillera Province, Bolivia. *J. Trop. Med. Hyg.*, 97: 13-17.
- Coccia, E.M., Krust, B., Hovanessian, A.G. (1994). Specific inhibition of viral protein synthesis in HIV-infected cells in response to interferon treatment. *J. Biol. Chem.*, 269 (37): 23087-23094.
- Coccia, E.M., Stellacci, E., Perrotti, E., Marziali, G., Battistini, A. (1994). Differential regulation of ferritin expression in Friend leukemia cells by iron-compounds. *J. Biol. Regul. Homeostatic Agents*, 8 (3): 81-87.
- Conti, S., Farchi, G., Prati, S. (1994). AIDS as a leading cause of death among young adults in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 1-5.
- Cordiali, Fei, P., Solmone, M., Caprilli, F., Ameglio, F., Pugliese, O., Quintieri, F. (1994). Autoreactive response in seronegative homosexual men at high risk for HIV infection. *Viral Immunol.*, 7 (1): 1-9.
- Cordiali Fei, P., Solmone, M., Viora, M., Vanacore, P., Pugliese, O., Giglio, A., Caprilli, F., Ameglio, F. (1994). Apoptosis in HIV infection: protective role of IL-2. *J. Biol. Regul. Homeostatic Agents*, 8 (2): 60-64.
- Corona, R., Gandolfi, C., Ferrigno, L., Saggiocca, L., Ciaralli, F., Martelli, A., Galanti, C., Moiraghi, A., Palumbo, F., Novaco, F., Stazi, M.A., Mele, A., and the SEEVA Collaborating Group. (1994). Hepatitis B in children in Italy: incidence and risk factors. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 219-222.
- Cowled, P.A., Ciccarelli, C., Coccia, E.M., Philipson, L., Sorrentino, V. (1994). Expression of growth arrest-specific (gas) genes in senescent murine cells. *Exp. Cell Res.*, 211: 197-202.

- Cozzi Lepri, A., Pezzotti, P., Dorrucchi, M., Phillips, A.N., Rezza, G., Zaccarelli, M., and Italian Seroconversion Study. (1994). HIV disease progression in 854 women and men infecting through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. *Br. Med. J.*, 309: 1537-1542.
- D'Amelio, R., Stroffolini, T., Nisini, R., Matricardi, P.M., Rapicetta, M., Spada, E., Napoli, A., Pasquini, P. (1994). Incidence of hepatitis B virus infection among an Italian military population: evidence of low infection spread. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 105-107.
- Dalocchio, F., Tomasi, M., Bellini, T. (1994). Inhibition of Sendai virus hemagglutinin neuraminidase by the fusion protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 201 (2): 988-993.
- Davidson, R.N., Di Martino, L., Gradoni, L., Giacchino, R., Russo, R., Gaeta, G.B., Pempiniello, R., Scotti, S., Raimondi, F., Cascio, A., Prestileo, T., Caldeira, L., Wilkinson, R.J., Bryceson, A.D.M. (1994). Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial. *Q. J. Med.*, 87: 75-81.
- De Bernardis, F., Molinari, A., Boccanera, M., Stringaro, A., Robert, R., Senet, J.M., Arancia, G., Cassone, A. (1994). Modulations of cell-surface associated mannoprotein antigen expression in experimental candidal vaginitis. *Infect. Immun.*, 62 (2): 509-519.
- Di Martino, L., Scotti, S., Tasso, L., Castagnola, E., Fiore, P., Timitilli, A., Losurdo, G., Giacchino, R., Cascio, A., Gradoni, L., Davidson, R. (1994). Trattamento della leishmaniosi viscerale con Amfotericina B liposomiale. In: Atti del 50. Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria. Roma, 21-24 settembre 1994. *Riv. Ital. Pediatr.*, 20 (4 Suppl.): 111.
- Di Marzio, P., Puddu, P., Conti, L., Belardelli, F., Gessani, S. (1994). Interferon- γ upregulates its own gene expression in mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.*, 179: 1731-1736.
- Donelli, G., Fiorentini, C. (1994). Bacterial protein toxins acting on the cell cytoskeleton. *Microbiologica*, 17: 345-362.
- Donelli, G., Fiorentini, C. (1994). Diversificazione di tossine batteriche intestinali in base al meccanismo d'azione e agli effetti *in vivo* e *in vitro*. *Microbiol. Med.*, 9 (3): 385-388.
- Donelli, G., Fiorentini, C., Falzano, L., Pouchelet, M., Oswald, E., Boquet, P. (1994). Effects induced by the cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) from pathogenic *E. coli* on cultured epithelial cells. *Zentralbl. Bakteriol.*, 24 (Suppl.): 60-71.
- Donelli, G., Superti, F. (1994). The rotavirus genus. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 17 (3/4): 305-320.
- Dore, E., Pace, T., Picci, L., Pizzi, E., Ponzi, M., Frontali, C. (1994). Dynamics of telomere turnover in *Plasmodium berghei*. *Mol. Biol. Rep.*, 20: 27-33.
- Fantasia, M., Filetici, E. (1994). *Salmonella enteritidis* in Italy. *Int. J. Food Microbiol.*, 21: 7-13.
- Fattorini, L., Xiao, Y., Li, B., Santoro, C., Ippoliti, F., Orefici, G. (1994). Induction of IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF and G-CSF in human macrophages by smooth transparent and smooth opaque colonial variants of *Mycobacterium avium*. *J. Med. Microbiol.*, 40: 129-133.
- Fausto, A.M., Khoury, C., Maroli, M., Mazzini, M. (1994). Analisi ultrastrutturale dello sviluppo ovarico in *Phlebotomus perniciosus* Newstead (Diptera, Psychodidae). In: Atti del XVII Congresso nazionale italiano di entomologia. Udine, 13-18 giugno 1994. p. 327-330.
- Federico, M., Nappi, F., Mavilio, F., Ferrari, G., Verani, P. (1994). Studi molecolari per la sintesi di un retrovirus inibente il ciclo vitale dell'HIV. In: VII Convegno nazionale: AIDS e sindromi correlate. Bari, 12-14 novembre 1993. G. Pastore, G. Angarano, G. Visco (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 231-235.

- Fiore, P., Castagnola, E., Tasso, L., Rossi, G., Mangraviti, S., Timitilli, A., Lo-surdo, G., Coroli, P., Giacchino, R., Di Martino, L., Scotti, S., Cascio, A., Pempiniello, R., Gradoni, L., Davidson, R. (1994). Leishmaniosi viscerale trattata con Amfotericina B liposomiale: valutazione di un nuovo indice prognostico di risposta alla terapia. In: Atti del 50. Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria. Roma, 21-24 settembre 1994. *Riv. Ital. Pediatr.*, 20 (4 Suppl.): 354.
- Fiorentini, C., Giry, M., Donelli, G., Falzano, L., Aullo, P., Boquet, P. (1994). *E. coli* cytotoxic necrotizing factor 1 increases actin assembly via the p21 rho protein. *Zentralbl. Bakteriol.*, 24 (Suppl.): 404-405.
- Frontali, C. (1994). Genome plasticity in *Plasmodium*. *Genetica*, 94: 91-100.
- Frusteri, L., Houry, C., Maroli, M. (1994). Distribuzione temporale di zecche (Acarina: Ixodidae) nel parco di « Macchia Grande » di Manziana in provincia di Roma. *Parassitologia*, 36 (3): 295-300.
- Gaeta, G.B., Gradoni, L., Gramiccia, M., Di Martino, L., Pizzuti, R., Pempiniello, R., Scotti, S., Maisto, A. (1994). Leishmaniosi viscerale in Italia. Epidemiologia, clinica, terapia. *Recenti Progressi in Medicina*, 85 (6): 340-347.
- Galleni, M., Franceschini, N., Quinting, B., Fattorini, L., Orefici, G., Oratore, A., Frère, J.M., Amicosante, G. (1994). Use of the chromosomal class A β -lactamase of *Mycobacterium fortuitum* D316 to study potentially poor substrates and inhibitory β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38 (7): 1608-1614.
- Germinario, C., Quarto, M., Squarcione, S., Lopalco, P.L., Lo Caputo, S., Greco, D. (1994). Pertosse: studio sieroepidemiologico su adolescenti albanesi immigrati in Puglia. *Ig. Mod.*, 101: 241-248.
- Gessani, S., Puddu, P., Varano, B., Borghi, P., Conti, L., Fantuzzi, L., Belardelli, F. (1994). Induction of beta interferon by human immunodeficiency virus type 1 and its gp120 protein in human monocytes-macrophages: role of beta interferon in restriction of virus replication. *J. Virol.*, C8 (3): 1983-1986.
- Gessani, S., Puddu, P., Varano, B., Borghi, P., Conti, L., Fantuzzi, L., Gherardi, G., Belardelli, F. (1994). Role of endogenous interferon β in the restriction of HIV replication in human monocytes/macrophages. *J. Leukocyte Biol.*, 56: (3) 358-361.
- Gessani, S., Puddu, P., Varano, B., Borghi, P., Conti, L., Fantuzzi, L., Papacchini, M., Belardelli, F. (1994). Role of interferons in the restriction of HIV replication in human monocytes/macrophages. *Res. Immunol.*, 145: 659-663.
- Gianviti, A., Rosmini, F., Caprioli, A., Corona, R., Matteucci, M.C., Principato, F., Luzzi, I., Rizzoni, G., Italian HUS Study Group. (1994). Haemolytic-uraemic syndrome in childhood: surveillance and case-control studies in Italy. *Pediatr. Nephrol.*, 8: 705-709.
- Giuliani, M. (1994). Prevention of sexually transmitted disease. Several possible directions for the future. *Sexually Transm. Dis.*, 21 (Suppl. 2): 93-95.
- Gomez Morales, M.A., Urbani, F., Ausiello, C.M., Bellomo, C., Varese, P., Pagni, P., Pozio, E. (1994). Proliferation of human peripheral blood mononuclear cells induced by *Trichinella spiralis* and *Trichinella britovi* antigens. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 231-234.
- Gradoni, L. (1994). Dal cane all'uomo: passaggio pericoloso. *Ricerca Roche*, 5: 50-52.
- Gradoni, L., Gaeta, G.B., Pellizzer, G., Maisto, A., Scalone, A. (1994). Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis.*, 26: 627-629.

- Gradoni, L., Gramiccia, M. (1994). *Leishmania infantum* tropism: strain genotype or host immune status? *Parasitol. Today*, 10 (7): 264-267.
- Guarda, F., Castiglione, F., Agrimi, U., Cardone, F., Caracappa, S., Pocchiari, M. (1994). Encefalopatia spongiforme bovina (BSE) in Italia. Prima segnalazione di un focolaio in Sicilia. *Progresso Veterinario*, 21: 3-7.
- Guarino, A., Berni Canani, R., Pozio, E., Terracciano, L., Albano, F., Mazzeo, M. (1994). Enterotoxic effect of stool supernatant of *Cryptosporidium*-infected calves on human jejunum. *Gastroenterology*, 106: 28-34.
- Guarino, A., Berni Canani, R., Russo, S., Albano, F., Berni Canani, M., Ruggeri, F.M., Donelli, G., Rubino, A. (1994). Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics*, 93 (1): 12-16.
- Guarino, A., Castaldo, A., Di Martino, L., Rubino, A., Gaeta, G.B., Gradoni, L. (1994). Visceral leishmaniasis in a child with HIV-1 infection. *Eur. J. Pediatr.*, 153 (4): 301-302.
- von Hunolstein, C., Wagner, B., Parisi, L., Recchia, S., Nicolini, L., Alfarone, G., D'ascenzi, S., Ielinkova, J., Wagner, M., Orefici, G. (1994). *Streptococcus agalactiae* type candidate 7271. Morphology, virulence properties and immunochemistry of type capsular polysaccharide. In: *Pathogenic streptococci: present and future*. A. Totolian (Ed.). St. Petersburg, Lancer Publication. p. 308-310.
- Ibrahim, E.A., Mustafa, M.B., Al Amri, S.A., Al-Seghayer, S.M., Hussein, S.M., Gradoni, L. (1994). *Meriones libycus* (Rodentia: Gerbillidae), a possible reservoir host of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Riyadh province, Saudi Arabia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88: 39.
- Immunologic markers of AIDS progression: consistency across five HIV-infected cohorts. Multicohort analysis project workshop. Part I. (1994). *AIDS*, 8 (7): 911-921. Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: P. Pezzotti, G. Rezza, M. Zaccarelli.
- Immunologic marker paths for seroconversion: single determinations of immunoglobulin A and β_2 -microglobulin are not adequate to estimate time of HIV infection. Multicohort analysis project workshop. Part II. (1994). *AIDS*, 8 (7): 923-933. Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: P. Pezzotti, G. Rezza, M. Zaccarelli.
- Kasprzak, W., Pozio, E., Rauhut, W., Nowosad, P. (1994). Effect of low-dose irradiation on viability of *Trichinella* isolates. *Acta Parasitol.*, 39 (4): 201-207.
- Khoury, C., Manilla, M., Maroli, M. (1994). Le zecche parassite del cavallo in Italia. Osservazioni sulla distribuzione e sul ruolo patogeno. *Parassitologia*, 36 (3): 273-279.
- La Rosa, G., Tasciotti, L., Pozio, E. (1994). DNA repetitive probes for the characterization and identification of *Trichinella* parasites. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 89-94.
- La Sala, A., Urbani, F., Lande, R., Ausiello, C.M. (1994). A semiquantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction method to detect low abundance cytokine mRNA. *Minerva Biotechnol.*, 6 (4): 1-7.
- Ladogana, A., Bouzamondo, E., Pocchiari, M., Tsiang, H. (1994). Modification of tritiated γ -amino-*n*-butyric acid transport in rabies virus-infected primary cortical cultures. *J. Gen. Virol.*, 75: 623-627.
- Lichtenfels, JR., Pozio, E., Dick, T.A., Zarlenga, D.S. (1994). Workshop on systematic of *Trichinella*. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 619-623.
- Loddo, S., Pietri, P., Addis, G., Bettini, S., Maroli, M. (1994). Indagine sui vettori delle leishmaniosi (Diptera, Psychodidae) in Sardegna: il focolaio di

- Siddi (CA). *La Medicina Tropicale nella Cooperazione allo Sviluppo*, 10 (1/2): 5-10.
- Losurdo, G., Timitilli, L., Tasso, L., Carli, C., Ciuchini, F., Adone, R., Gioacchino, R. (1994). Acute hepatitis due to Brucella in a 2 year old child [Letter]. *Arch. Dis. Child.*, 71 (4): 387.
- Lundgren, J.D., Pedersen, C., Clumeck, N., Gatell, J.M., Johnson, A.M., Ledergerber, B., Vella, S., Phillips, A., Nielsen, J.O. and the AIDS in Europe Study Group. (1994). Survival differences in European patients with AIDS 1979-89. *Br. Med. J.*, 308: 1068-1073.
- Lundgren, J.D., Phillips, A.N., Pedersen, C., Clumeck, N., Gatell, J.M., Johnson, A.M., Ledergerber, B., Vella, S., Nielsen, O.J. (1994). Comparison of the long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. *JAMA*, 271 (14): 1088-1092.
- Luzzati, A.L., Giacomini, E., Giordani, L., Viora, M., Chersi, A., Camponeschi, B., Pugliese, O. (1994). An HIV p24 heptapeptide down-regulates antigen-specific responses *in vitro* interfering at the level of the T3-Ti complex. *Cell. Immunol.*, 156: 286-295.
- Luzzi, I., Caprioli, A., Pezzella, C., Benedetti, I., Covacci, A., Censini, S. (1994). *Helicobacter pylori* quale possibile causa di diarrea acuta infantile. In: Atti del XXII Congresso nazionale AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani). Chia Laguna, 13-16 ottobre 1993. *Microbiol. Med.*, 9 (2): 78-79.
- Luzzi, I., Farina, C., Goglio, A., Scardellato, U., Pizzoccaro, P., Benedetti, I., Minelli, F., Caprioli, A. (1994). Seroprevalence of neutralizing antibodies to *Escherichia coli* verotoxins in the population of two Italian regions. In: *Recent advances in verocytotoxin-producing Escherichia coli infections*. M.A. Karmali, A.G. Goglio (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 85-88.
- Luzzi, I., Tozzi, A.E., Rizzoni, G., Niccolini, A., Benedetti, I., Minelli, F., Caprioli, A. (1994). Detection of serum antibodies to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O103 in patients with hemolytic-uremic syndrome. [Letter]. *J. Infect. Dis.*, 170: 514-515.
- Majori, G., Romi, R., Sabatinelli, G. (1994). L'Istituto Superiore di Sanità nella campagna di eradicazione della malaria in provincia di Latina. In: *La malaria. Scienza, storia, cultura*. Catalogo della mostra « Storia della lotta alla malaria nel territorio Pontino e Fondano ». Fondi, 21-30 ottobre 1994. Regione Lazio, Assessorato alla Cultura. p. 33-37.
- Majori, G., Sabatinelli, G. (1994). Epidemiologia della malaria nel mondo. In: Corso di aggiornamento nella diagnosi, terapia e profilassi della malaria. Roma, 7-11 marzo 1994. *G. Med. Militare*, 2: 216-223.
- Mancuso, G., Tomasello, F., von Hunolstein, C., Orefici, G., Teti, G. (1994). Induction of tumor necrosis factor alpha by the group and type-specific polysaccharides from type III group B streptococci. *Infect. Immun.*, 62 (7): 2748-2753.
- Mannucci, P.M., Gdovin, S., Gringeri, A., Colombo, M., Mele, A., Schinaia, N., Ciavarella, N., Emerson, S.U., Purcell, R.H., the Italian Collaborative Group. (1994). Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann. Inter. Med.*, 120 (1): 1-7.
- Mannucci, P.M., Santagostino, E., Di Bona, E., Gentili, G., Ghirardini, A., Schiavoni, M., Mele, A. (1994). The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: facts and fancies. *Vox Sang.*, 67 (Suppl. 1): 31-35.
- Marcante, R., Guidi, M., Pizzato, E., Rodighiero, R., Superti, F., Donelli, G. (1994). Diagnosi di gastroenterite da adenovirus e rotavirus mediante tests immunologici in 294 soggetti dell'alto vicentino. In: Atti del XXII Congresso nazionale AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani). Chia Laguna, 13-16 ottobre 1993. *Microbiol. Med.*, 9 (2): 80-82.

- Marino, N., Di Pietro, M., Moschitta, P., Balocchini, E., Chionne, P., Spada, E., Rapicetta, M., Stroffolini, T., Mazzotta, F. (1994). Intrafamily spread of hepatitis C virus infection. *Microbiologica*, 17: 147-150.
- Mariotto, A.B. (1994). Il periodo di incubazione dell'AIDS: metodi e problematiche. *Stat. Appl.*, 6 (1): 79-95.
- Maroli, M., Bigliocchi, F., Khoury, C. (1994). I flebotomi in Italia: osservazioni sulla distribuzione e sui metodi di campionamento. *Parassitologia*, 36 (3): 251-264.
- Maroli, M., Gramiccia, M., Gradoni, L., Troiani, M., Ascione, R. (1994). Natural infection of *Phlebotomus perniciosus* with MON 72 zymodeme of *Leishmania infantum* in the Campania region of Italy. *Acta Trop.*, 57: 333-335.
- Martino, P., Girmenia, C., Micozzi, A., De Bernardis, F., Boccanera, M., Cassone, A. (1994). Prospective study on *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 13 (10): 797-804.
- Mastrantonio, P. (1994). Antibiotici e meccanismi di alterazione della microflora intestinale. *G. Ital. Chemioter.*, 1: 1-13.
- Mastrantonio, P., Congiu, M.E. (1994). Meningococcal meningitis. *Oplitali*, 7 (1): 58-64.
- Mastrantonio, P., Spigaglia, P., Sebastianelli, A. (1994). Susceptibility patterns and characterization of beta-lactamases in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 13 (6): 475-480.
- Masullo, C., Salvatore, M., Macchi, G., Genuardi, M., Pocchiari, M. (1994). Progressive dementia in a young patient with a homozygous deletion of the PrP gene. *Ann. NY Acad. Sci.*, 724: 358-360.
- Mele, A., Catapano, R., Cialdea, L., Piscanc, A.M., Mladen, A.S., Kresevic, L. (1994). Outbreak of hepatitis A in Trieste, Italy. [Letter]. *J. Publ. Health Med.*, 16 (2): 242-244.
- Mele, A., Saggiocca, L., Manzillo, G., Converti, F., Amoroso, P., Stazi, M.A., Ferrigno, L., Rapicetta, M., Franco, E., Adamo, B., Palumbo, F., Sbreglia, C., Panà, A., Pasquini, P., and the SEIEVA Collaborating Group. (1994). Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus: a case-control study. *Am. J. Public Health*, 84 (10): 1640-1643.
- Mencacci, A., Torosantucci, A., Spaccapelo, R., Romani, L., Bistoni, F., Cassone, A. (1994). A mannoprotein constituent of *Candida albicans* endowed that elicits different levels of delayed-type hypersensitivity, cytokine production and anticandidal protection in mice. *Infect. Immun.*, 62 (12): 5353-5360.
- Morelli, R., Baldassarri, L., Falbo, V., Donelli, G., Caprioli, A. (1994). Detection of enteroadherent *Escherichia coli* associated with diarrhoea in Italy. *J. Med. Microbiol.*, 41: 399-404.
- Moro, M.L. (1994). Indicatori clinici sulle infezioni ospedaliere. Una esigenza irrinunciabile nell'ambito del nuovo Servizio Sanitario Nazionale. *G. Ital. Infezioni Ospedaliere*, 1 (4): 5-6.
- Moro, M.L. (1994). L'infermiere ed il controllo delle infezioni nell'assistenza al paziente chirurgico. *Infermieristica Neurochirurgica*, 18 (1): 5-10.
- Moro, M.L. (1994). Lo stato dei programmi di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in Italia. *G. Ital. Infezioni Ospedaliere*, 1 (1): 7-15.
- Moro, M.L. (1994). Whocare: un software per la sorveglianza delle infezioni ospedaliere. *G. Ital. Infezioni Ospedaliere*, 1 (1): 34-36.
- Moro, M.L., Viganò, E.F., Cozzi Lepri, A., Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. (1994). Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. *Inf. Contr. Hosp. Epidemiol.*, 15 (4): 253-264.

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

- Mustafa, M.B., Hussein, S.M., Ibrahim, E.A., Al-Seghayer, S.M., Al Amri, S.A., Gradoni, L. (1994). *Phlebotomus papatasi* (Scopoli), vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Riyadh province, Saudi Arabia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88: 40.
- Mutinelli, F., Vemier, E., Giuliano, S., Tollis, M. (1994). L'infezione rabida dei pipistrelli in Europa. Monitoraggio delle popolazioni in Italia. *Ambiente Risorse Salute*, 4 (26): 42-45.
- Nappi, F., Federico, M., Bona, R., D'Aloja, P., Verani, P., Rossi, G.B. (1994). Cellule He-La CD4⁺ trasfettate con il DNA provirale di una variante non produttrice (HIV/F12) risultano resistenti alla superinfezione da HIV. In: *VII Convegno nazionale: AIDS e sindromi correlate*. Bari, 12-14 novembre 1993. G. Pastore, G. Angarano, G. Visco (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 225-229.
- Nardelli, L., Donatelli, I., Castrucci, M.R., Campitelli, L., Sidoli, L. (1994). Storia dei rapporti fra influenza suina ed influenza umana. *Ig. Mod.*, 102 (6): 751-776.
- Oberdieck, U., Xi, Y.G., Pocchiari, M., Diringer, H. (1994). Characterisation of antisera raised against species-specific peptide sequences from scrapie-associated fibril protein and their application for post-mortem immunodiagnosis of spongiform encephalopathies. *Arch. Virol.*, 136: 99-110.
- Orlando, M., Rapicetta, M., Verani, P. (1994). The Italian NEQAS for anti-HIV, anti-HCV and HBs Agassays. *Med. Microbiol. Lett.*, 3: 433-437.
- Oswald, E., Sugai, M., Labigne, A., Wu, H.C., Fiorentini, C., Boquet, P., O'Brien, A.D. (1994). Cytotoxic necrotizing factor type 2 produced by virulent *Escherichia coli* modifies the small GTP-binding protein rho involved in assembly of actin stress fibers. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91: 3814-3818.
- Özel, M., Xi, Y.G., Baldauf, E., Diringer, H., Pocchiari, M. (1994). Small virus-like structure in brains from cases of sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 344: 923-924.
- Pantosti, A., Cerquetti, M., Colangeli, R., D'Ambrosio, F. (1994). Detection of intestinal and extra-intestinal strains of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* by the HT-29 cytotoxicity assay. *J. Med. Microbiol.*, 41: 191-196.
- Pantosti, A., Frate, A., D'Ambrosio, F., Cerquetti, M., Colangeli, R., Superti, F. (1994). Dimostrazione di ceppi enterotossigenici tra isolati clinici di *Bacteroides Fragilis*. In: *Atti del XXII Congresso nazionale AMCLI (Associazione microbiologi clinici italiani)*. Chia Laguna, 13-16 ottobre 1993. *Microbiol. Med.*, 9 (2): 151-152.
- Pantosti, A., Piersimoni, C., Perissi, G. (1994). Detection of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the feces of a child with diarrhea. [Letter]. *Clin. Infect. Dis.*, 19: 809-810.
- Paroli, M., Carloni, G., Franco, A., De Petrillo, G., Alfani, E., Perrone, A., Barnaba, V. (1994). Human epatoma cells expressing MHC antigens display accessory cell function: dependence on LFA-1/ICAM-1 interaction. *Immunology*, 82: 215-221.
- Patrizio, M., Levi, G. (1994). Glutamate production by cultured microglia: differences between rat and mouse, enhancement by lipopolysaccharide and lack effect of HIV coat protein gp120 and depolarizing agents. *Neurosci. Lett.*, 178: 184-188.
- Pellizzer, G., Blè, C., Zamperetti, N., Stroffolini, T., Upunda, G., Rapicetta, M., Chionne, P., Villano, U., Fabris, P., De Lalla, F. (1994). Serological survey of hepatitis B infection in Tanzania. *Public Health*, 108: 427-431.
- Pezzotti, P., Galai, N., Muñoz, A., Vlahov, D., Rezza, G., per il Gruppo Italian Seroconversion Study. (1994). Decremento dei linfociti CD4⁺ nell'infezione da HIV: uno studio longitudinale su 941 individui con data di sieroconversione nota. *G. Ital. AIDS*, 5 (3): 93-100.

- Phillips, A.N., Pezzotti, P., Cozzi Lepri, A., Rezza, G., Italian Seroconversion Study. (1994). CD4 lymphocyte counts as a determinant of the time from HIV seroconversion to AIDS and death from AIDS: evidence from the Italian seroconversion study. *AIDS*, 8(9): 1299-1305.
- Pocchiari, M. (1994). Prions and related neurological diseases. *Mol. Aspects Med.*, 15: 195-291.
- Pocchiari, M. (1994). Spongiform encephalopathies: mule deer, elk and bovine. In: *Encyclopaedia of virology*. W.G. Webster (Ed.). London, Academic Press. p. 1357-1360.
- Pocchiari, M., Xi, Y.G., Ingrassio, L., Ladogana, A., Cardone, F., Masullo, C., Righetto, Z., Bigon, E., Di Martino, A., Callegaro, L. (1994). Immunodiagnosis of bovine spongiform encephalopathy. *Livest. Prod. Sci.*, 38: 41-46.
- Polonelli, L., De Bernardis, F., Conti, S., Boccanera, M., Gerloni, M., Morace, G., Magliani, W., Chezzi, C., Cassone, A. (1994). Idiotypic intravaginal vaccination to protect against candidal vaginitis by secretory, yeast killer toxin-like anti-idiotypic antibodies. *J. Immunol.*, 152: 3175-3182.
- Pozio, E. (1994). Trichinellosis in Italy (1988-1993). *Wiadomosci Parazytol.*, 40 (4): 392.
- Pozio, E. (1994). Updating on the Trichinella Reference Centre. *Wiadomosci Parazytol.* 40 (4): 404.
- Pozio, E., Bruschi, F. (1994). Updating on trichinellosis. *Parasitol. Today* 10 (2): 44-45.
- Pozio, E., La Rosa, G., Amati, M. (1994). Factors influencing the resistance of *Trichinella* muscle larvae to freezing. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto superiore di sanità. p. 173-178.
- Pozio, E., Verster, A., Braack, L., De Meneghi, D., La Rosa, G. (1994). Trichinellosis south of the Sahara. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 527-532.
- Profumo, E., Ortona, E., Riganò, R., Gioia, I., Notargiacomo, S., Ioppolo, S., Siracusano, A. (1994). Cellular and humoral responses to antigenic subunits of *Echinococcus granulosus* cyst fluid in hydatid patients. *Parasite Immunol.*, 16: 393-398.
- Quintieri, F., Riganò, R., Pugliese, O., Teggi, A., Siracusano, A. (1994). Further evaluation of autoreactive T cells in hydatid patients. *Immunol. Len.*, 40: 59-63.
- Rapicetta, M., Rossi, G.B. (1994). Vaccini, sieri ed immunoglobine. In: *Farmacologia clinica e chemioterapia*. A. Giotti, E. Gennazzani, G. Pepeu, P. Periti, R. Fantozzi, A. Mugelli, T. Mazzei, R. Corradetti (Eds). Firenze, UTET. Vol. 1, p. 975-982.
- Rapicetta, M., Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Tiribelli, C., Villa, E., Simonetti, R.G., Stazi, M.A., Chionne, P., Bertin, T., Croce, L., Trande, P., Magliocco, A. (1994). Antibody pattern of HCV infection and hepatocellular carcinoma in Italy: a case-control study. In: *Viral hepatitis and liver disease*. K. Nishioka, H. Suzuki, S. Mishiro, T. Oda (Eds). Tokyo, Springer-Verlag. p. 703-705.
- Reda, C., Quaresima, T., Castellani Pastoris, M. (1994). *In vitro* activity of six intracellular antibiotics against *Legionella pneumophila* strains of human origin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 33: 757-764.
- Rezza, G., Nicolosi, A., Zaccarelli, M., Saggiocca, L., Nespoli, M., Gattari, P., Spizzichino, L., Ippolito, G., Lazzarin, A. (1994). Understanding the dynamics of the HIV epidemic among Italian intravenous drug users: a cross-sectional versus a longitudinal approach. *J. AIDS*, 7 (5): 500-503.

- Rezza, G., Salmaso, S., Abeni, D., Brancato, G., Anemona, A., Rovetta, C., Verani, P., Perucci, C.A., Carballo, M., Italian/WHO Working Group. (1994). HIV prevalence and frequency of risk behavior in injecting drug users entering treatment and out of treatment: a cross-sectional study in five Italian cities. *J. Drug Issues*, 24 (3): 527-535.
- Rezza, G., Zaccarelli, M., Gattari, P., Spizzichino, L., Valenzi, C., Ippolito, G., Nicolosi, A., Lazzarin, A., Saggiocca, L., Semmola, A., Nespoli, M., Baldassarre, C., Siconolfi, M., De Simone, C., Guaragna, A., Maiorano, G., Mazzella, A., Leso, V., D'Angelis, E., Goglia, G., Biancolilli, V. (1994). Andamento dell'incidenza e della prevalenza dell'infezione da HIV nei tossicodipendenti di tre città italiane. *Boll. Farmacodipendenze Alcolismo*, 17 (1): 25-28.
- Ricci, M.L., Manganelli, R., Berneri, C., Orefici, G., Pozzi, G. (1994). Electrotransformation of *Streptococcus agalactiae* with plasmid DNA. *FEMS Microbiol. Lett.*, 119: 47-52.
- Ricci, N., Manuppella, A., Pede, V., Laurelli, T., Bucci, M., Meo, R., Battista, E., Manfredi Selvaggi, F., Filetici, E. (1994). Diffusione epidemica di *Salmonella enteritidis* nel Molise: 1989-1992. *Microbiol. Med.*, 9 (1): 22-25.
- Romanò, L., Tanzi, E., Andreassi, A., Mele, A., Rapicetta, M., Stroffolini, T., Cargnel, A., Chircu, L.V., Manzillo, G., Mazzotta, F., Puoti, M., Viganò, P., Vigevani, G.M., Saggiocca, L., Bonino, P., D'Agostino, F., Boschini, A., Galli, C., Ritter, A., Dawson, G.J., Zanetti, A.R. (1994). Prevalenza di anticorpi anti-HEV in una popolazione sana e in pazienti con epatite acuta NANBNC. In: 12. Simposio « Epahtee AIDS ». *International symposium on blood transmitted viral infections: hepatitis and retrovirus*. Rimini, 4-6 maggio 1993. Padova, Piccin. p. 197-201.
- Romi, R. (1994). *Aedes albopictus* in Italia: infestazioni e problemi sanitari. In: *Atti del XVII Congresso nazionale italiano di entomologia*. Udine, 13-18 giugno 1994. p. 807-810.
- Romi, R. (1994). Anofelismo residuo nell'Italia centro-meridionale ed insulare, in riferimento ai potenziali vettori di malaria. In: *Atti del XVII Congresso nazionale italiano di entomologia*. Udine, 13-18 giugno 1994. p. 799-802.
- Romi, R., Sabatinelli, G., Majori, G., Ralamboranto, L., Raveloarifera, F., Ranaivoaharimina, H. (1994). *Plasmodium falciparum* circumsporozoite antibody prevalence in Madagascar: a longitudinal study in three different epidemiologic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 51 (6): 856-863.
- Romi, R., Severini, C., Pierdominici, G., Marchi, A., Erbi, G., Mantega, V., Pinna, G., Lavagnino, A., Vitale, F. (1994). Anofelismo residuo in Italia: distribuzione in quattro regioni meridionali. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 237-242.
- Rossi, G.B., Federico, M., Nappi, F., Bona, R., D'Aloja, P., Verani, P. (1994). A retroviral construct carrying a non producer interfering HIV-1 variant as a tool for gene therapy in AIDS. In: *Biotechnology today*. R. Verna, A. Shamoo (Eds). Rome, Ares-Serono Symposia Publications. (Challenges of modern medicine; 5). p. 241-253.
- Rossi, P., Ludovisi, A., Amati, M., Pozio, E. (1994). The intestinal phase of *Trichinella* species: a comparative study. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto superiore di sanità. p. 185-190.
- Rüssmann, H., Schmidt, H., Caprioli, A., Karch, H. (1994). Highly conserved B-subunit genes of Shiga-like toxin II variants found in *Escherichia coli* O157 strains. *FEMS Microbiol. Lett.*, 118: 335-340.
- Rüssmann, H., Schmidt, H., Heesemann, J., Caprioli, A., Karch, H. (1994). Variants of Shiga-like toxin II constitute a major toxin component in *Esche-*

- richia coli* O157 strains from patients with haemolytic uraemic syndrome. *J. Med. Microbiol.*, 40: 338-343.
- Sabatinelli, G., D'Ancona, F., Majori, G., Squarcione, S. (1994). Fatal malaria in Italian travellers. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88: 314.
- Sabatinelli, G., D'Ancona, F., Majori, G., Squarcione, S. (1994). La malaria d'importazione in Italia. In: Corso di aggiornamento sulla diagnosi, terapia e profilassi della malaria. Roma, 7-11 marzo 1994. *G. Med. Militare*, 2: 224-227.
- Sabatinelli, G., D'Ancona, F., Romi, R., Squarcione, S., Majori, G. (1994). Analisi epidemiologica dei casi di malaria notificati in Italia dal 1989 al 1992. *G. Mal. Infett. Parass.*, 46 (2): 81-85.
- Sabatinelli, G., Majori, G., D'Ancona, F., Romi, R. (1994). Malaria epidemiological trends in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 10: 399-403.
- Sabatinelli, G., Romi, R., Majori, G. (1994). Profilassi mediante riduzione del contatto vettore-uomo. In: Corso di aggiornamento sulla diagnosi, terapia e profilassi della malaria. Roma, 7-11 marzo 1994. *G. Med. Militare*, 2: 236-239.
- Salvatore, M., Genuardi, M., Petraroli, R., Masullo, C., D'Alessandro, M., Pochiari, M. (1994). Polymorphisms of the prion protein gene in Italian patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *Hum. Genet.*, 94: 375-379.
- Sanguigni, S., Sabatinelli, G., Romi, R., Fava, E., Marangi, M., Antonucci, G., Pica, R., Paparo, B.S., Cancrini, G. (1994). A case of cryptic malaria in the province of Rome: clinical and epidemiological features. *La Medicina Tropicale nella Cooperazione allo Sviluppo*, 10 (1/2): 19.
- Sarmati, L., Ercoli, L., Parisi, S.G., Rocchi, G., Giannini, G., Galluzzo, C., Vella, S., Andreoni, M. (1994). High rate of HIV isolation from plasma of asymptomatic patients through polyethylene glycol (PEG) treatment. *J. AIDS*, 7 (1): 10-14.
- Scaringi, L., Tissi, L., Cornacchione, P., Rosati, E., Campanelli, C., von Hunolstein, C., Orefici, G., Ruggero, R., Marconi, P. (1994). Antibody-independent protection in mice against type Ia group B streptococcus lethal infection. *FEMS Immunol. Microbiol.*, 9: 151-162.
- Schaefer, K.U., Kurtzhals, J.A.L., Kager, P.A., Gachihi, G.S., Gramiccia, M., Kagai, J.M., Sherwood, J.A., Muller, A.S. (1994). Studies on the prevalence of leishmanin skin test positivity in the Baringo district, Rift Valley, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 50 (1): 78-84.
- Scopetti, F., Iona, E., Fattorini, L., Goglio, A., Franceschini, N., Amicosante, G., Orefici, G. (1994). Activity of antimicrobial drugs evaluated by agar dilution and radiometric methods against strains of *Nocardia asteroides* isolated in Italy from immunocompromised patients. *J. Chemother.*, 6 (1): 29-34.
- Scotti, R., Pace, T., Roca, L., Frontali, C. (1994). Subtelomeric structure of *Plasmodium falciparum* chromosomes. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 89: 29-30.
- Serpelloni, G., Carrieri, M.P., Rezza, G., Morganti, S., Gomma, M., Binkin, N. (1994). Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-control study. *AIDS Care*, 6 (2): 215-220.
- Serrano, F., Bandi, C., La Rosa, G., Pérez Martn, J.E., Reina, D., Tasciotti, L., Pozio, E. (1994). Relationship between habitat and *Trichinella* species. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto superiore di sanità, p. 549-554.
- Severini, C., Marinucci, M., Raymond, M. (1994). Insecticide resistance genes in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) from Italy: esterase B locus at the DNA level. *J. Med. Entomol.*, 31 (3): 496-499.

- Severini, C., Silvestrini, F., La Rosa, G., Marinucci, M. (1994). Analisi dell'r-DNA (ITS-2) nel complesso *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). In: *Atti del XVII Congresso nazionale italiano di entomologia*. Udine, 13-18 giugno 1994. p. 815-816.
- Stroffolini, T., Palumbo, F., Galanti, C., Moiraghi, A., Novaco, F., Corona, R., Marzolini, A., Mele, A. (1994). *Hepatitis B in health workers in Italy*. *Public Health*, 108: 433-437.
- Suligoi, B., Giuliani, M. (1994). Attitudini e conoscenza del problema AIDS in pre-adolescenti: indagine in una scuola media inferiore. *Riv. Ital. Pediatr.*, 20: 689-695.
- Suligoi, B., Giuliani, M., Binkin, N., the STD Surveillance Working Group. (1994). The national STD surveillance system in Italy: results of the first year of activity. *Int. J. STD AIDS*, 5: 93-100.
- Sultan, A.A., Richardson, W.A., Alano, P., Arnot, D.E., Doerig, C. (1994). Cloning and characterisation of a *Plasmodium falciparum* homologue of the *Ran/TC4* signal transducing GTPase involved in cell control. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 65: 331-338.
- Superti, F., Donelli, G., Marziano, M.L., Seganti, L., Marchetti, M., Orsi, N. (1994). Rotavirus and poliovirus co-infection in HT-29 cells. *Acta Virol.*, 38: 51-54.
- Tagger, A., Ribero, M.L., Tremolada, F., Casarin, C., Rapicetta, M., Cristiano, K., Fasola, M., Pregliasco, F., Profeta, M.L. (1994). Hepatitis C viremia and serologic profile in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. In: *Viral hepatitis and liver disease*. K. Nishioka, H. Suzuki, S. Mishiro, T. Oda (Eds). Tokyo, Springer-Verlag. p. 565-568.
- Tasso, L., Castagnola, E., Fiore, P., Rossi, G., Mangraviti, S., Timitilli, A., Lorusso, G., Coroli, P., Giacchino, R., Di Martino, L., Scotti, S., Cascio, A., Pempiniello, R., Gradoni, L. (1994). Valutazione della risposta alla terapia con un nuovo indice prognostico in casi pediatrici di leishmania viscerale trattati con un breve ciclo di amphotericina B liposomiale. In: *Atti delle Decime giornate pediatriche di Limone Piemonte*. 25-26 marzo 1994. Clinica Pediatrica « G. Gaslini » dell'Università di Genova; Società italiana di pediatria preventiva e sociale, Sezione ligure. p. 251-254.
- Timm, J., Perilli, M.G., Duez, C., Trias, J., Orefici, G., Fattorini, L., Amicosante, G., Oratore, A., Joris, B., Frère, J.M., Pugsley, A.P., Gicquel, B. (1994). Transcription and expression analysis, using *lacZ* and *phoA* gene fusions, of *Mycobacterium fortuitum* β -lactamase genes cloned from a natural isolate and a high-level β -lactamase producer. *Mol. Microbiol.*, 12 (3): 491-504.
- Tissi, L., Campanelli, C., Mosci, P., von Hunolstein, C., Ricci, M.L., Bistoni, F., Orefici, G. (1994). Effect of penicillin-G, erythromycin and azithromycin on septic arthritis induced by type IV group B streptococcus. In: *Pathogenic streptococci: present and future*. A. Totolian (Ed.). St. Petersburg, Lancer Publication. p.82-83.
- Tozzi, A.E., Binkin, N., Salmaso, S., Scuderi, G., Luzi, S., Ciofi degli Atti, M., Panei, P., Greco, D. (1994). La vaccinazione antipertosse. Conoscenza, attitudine e pratica dei pediatri e dei medici vaccinatori. *Medico e Bambino*, 13 (1): 34-38.
- Tozzi, A.E., Niccolini, A., Caprioli, A., Luzzi, I., Montini, G., Zacchello, G., Gianviti, A., Principato, F., Rizzoni, G. (1994). A community outbreak of haemolytic-uraemic syndrome in children occurring in a large area of Northern Italy over a period of several months. *Epidemiol. Infect.*, 113: 209-219.
- Vella, S. (1994). Update on a proteinase inhibitor. *AIDS*, 8 (Suppl. 3): S25-S29.

- Vella, S., Chiesi, A., Volpi, A., Giuliano, M., Florida, M., Dally, L.G., Binkin, N. (1994). Differential survival of patients with AIDS according to the 1987 and 1993 CDC case definitions. *JAMA*, 271 (15): 1197-1199.
- Vella, S., Florida, M. (1994). Il ruolo dell'ISS nel coordinamento della sperimentazione clinica dell'infezione da HIV. In: *Il libro italiano dell'AIDS*. F. Dianzani, G. Ippolito, M. Moroni (Eds). Milano, McGraw-Hill. p.53-58.
- Vella, S., Florida, M., Agresti, M.G., Giuliano, M., Bucciardini, R., Mariotti, S. (1994). Clinical course of HIV disease in a large cohort of ZDV-treated patients. The Italian experience with people who acquired HIV infection through i.v. drug use. In: *HIV epidemiology: models and methods*. A. Nicolosi (Ed.). New York, Raven Press. p. 323-331.
- Vella, S., Florida, M., Chiesi, A., Tomino, C., Ricciardulli, D. (1994). Recenti progressi nella terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV. *Rays*, 19 (2): 198-207.
- Vella, S., Florida, M., Tomino, C., Chiesi, A. (1994). Terapie di associazione nell'infezione da HIV. *G. Ital. AIDS*, 5 (Suppl. 1): S11-S15.
- Vella, S., Fragola, V., Florida, M. (1994). Strategia di terapia antiretrovirale: recenti acquisizioni. *G. Mal. Infett. Parass.*, 46 (5): 460-463.
- Vella, S., Giuliano, M., Dally, L.G., Agresti, M.G., Tomino, C., Florida, M., Chiesi, A., Fragola, V., Morani, M., Piazza, M., Scalise, G., Ortona, L., Aiuti, F., Lazzarin, A., Carosi, G.P., Bassetti, D., Guzzanti, E., Dianzani, F. and the Italian Zidovudine Evaluation Group. (1994). Long-term follow-up of zidovudine therapy in asymptomatic HIV infection: results of a multicenter cohort study. *J. AIDS*, 7 (1): 31-38.
- Verani, P. (1994). L'evoluzione dei sistemi diagnostici di laboratorio. In: *Il libro italiano dell'AIDS*. F. Dianzani, G. Ippolito, M. Moroni (Eds). Milano, McGraw-Hill. p. 169-175.
- Verdecchia, A. (1994). AIDS: modelli empirici e predizioni. *Stat. Appl.*, 6 (1): 49-66.
- Verdecchia, A., Mariotto, A., Capocaccia, R., Mariotti, S. (1994). An age and period reconstruction of the HIV epidemic in Italy. *Int. J. Epidemiol.*, 23 (5): 1027-1039.
- Virga, A., Gomez Morales, M.A., Croppo, G.P., Pozio, E. (1994). Specificity of ELISA test in the diagnosis of equine trichinellosis. In: *Trichinellosis*. Proceedings of the 8th International conference on trichinellosis. Orvieto (Italy), September 7-10, 1993. C.W. Campbell, E. Pozio, F. Bruschi (Eds). Roma, Istituto superiore di sanità. p. 387-390.
- Xi, Y.G., Cardone, F., Pocchiari, M. (1994). Detection of proteinase-resistant protein (PrP) in small brain tissue samples from Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J. Neurol. Sci.*, 124: 171-173.
- Zaccarelli, M., Gattari, P., Rezza, G., Conti, S., Spizzichino, L., Vlahov, D., Ippolito, G., Lelli, V., Valenzi, C. (1994). Impact of HIV infection on non-AIDS mortality among Italian injecting drug users. *AIDS*, 8 (3): 345-350.

PROGETTO: PATOLOGIA NON INFETTIVA.

- Alleva, E., Dell'Omo, G., Laviola, G., Chiarotti, F., Bignami, G. (1994). Development of cocaine behavioural effects after prenatal oxazepam exposure in mice. In: *Addictive drugs and addictive states: the state of the art*. Proceedings of the Satellite meeting of the VI International congress of toxicology. Florence, July 6-7, 1992. P.F. Mannaioni, E. Masini (Eds). (Addiction Research Foundation of Italy, Monograph Research Series, 7). Padova, Turato & Editron. p. 191-196.

- Alleva, E., Ricceri, L. (1994). Darwinian wanders, biological phenomenologies and Konrad Lorenz's contribution to modern biology. *La Nuova Critica*, 23/24: 45-55.
- Aloe, L., Bracci-Laudiero, L., Alleva, E., Lambiase, A., Micera, A., Tirassa, P. (1994). Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91: 10440-10444.
- Aloe, L., Tirassa, P., Alleva, E. (1994). Cold water swimming stress alters NGF and low-affinity NGF receptor distribution in developing rat brain. *Brain Res. Bull.*, 33: 173-178.
- Aloisi, F., Rosa, S., Testa, U., Bonsi, P., Russo, G., Peschle, C., Levi, G. (1994). Regulation of leukemia inhibitory factor synthesis in cultured human astrocytes. *J. Immunol.*, 152: 5022-5031.
- Alvaro, D., Angelico, M., Gandin, C., Gigliozzi, A., Cantafora, A., Masella, R., Santini, M.T., Capocaccia, L. (1994). Membrane fluidity and liver pathophysiology. In: *Liver pathophysiology*. M.U. Dianzani, P. Gentilin (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 49-59.
- Antonucci, D., Seccareccia, F., Fazzini, P.F., Prati, P.L., Rovelli, F., Menotti, A. (1994). Coronary angiographic findings in asymptomatic men with suspected silent myocardial ischemia (The ECCIS Project). *Am. J. Cardiol.*, 73: 960-962.
- Apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica. (1994). A cura di F. Podo, P. Bartolini, M. Di Vito. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 138 p.
- Arancia, G., Bordi, F., Calcabrini, A., Cametti, C., Diociaiuti, M., Molinari, A. (1994). Influence of anthracycline antibiotics on membranes of human erythrocytes: a combined radiowave electrical conductivity and electron microscopy study. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 34: 45-51.
- Arancia, G., Calcabrini, A., Matarrese, P., Marcocci, L., Pietrangeli, P., Mondovi, B. (1994). Effects of incubation with liposomes at different temperatures on cultured melanoma cells (M14). *Int. J. Hypertherm.*, 10 (1): 101-114.
- Arancia, G., Meschini, S., Matarrese, P., Malorni, W., Candiloro, A., Mattioni, M., Santoni, G., Zupi, G. (1994). Modulation of the effects of the hyperthermic treatment by N-methylformamide on a human melanoma cell line. *Anticancer Res.*, 14: 905-914.
- Arancia, G., Molinari, A., Calcabrini, A., Citro, G., Villa, A.M., Verdina, A., Zupi, G. (1994). Effects of sequential combinations of N-methylformamide with adriamycin on cultured melanoma cells (M14). *Exp. Mol. Pathol.*, 60: 12-26.
- Arancia, G., Molinari, A., Donelli, G. (1994). Modelli *in vitro* per lo studio della farmacoresistenza. In: *Cancerogenesi ed anticancerogenesi. Valutazione di strategie integrate sperimentali e cliniche nella prevenzione oncologica*. G. Biasco (Ed.). Bologna, Università degli Studi; Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro « Giorgio Prodi ». p. 83-90.
- Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Santini, M. (1994). Interferenze tra pacemaker e sistemi cellulari GSM. Esperienze *in vitro* ed *in vivo*. In: *Atti del Convegno nazionale « Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali »*. Como, Italy, September, 7-9, 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 193-200.
- Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C. (1994). GSM cellular phone interference with implantable pacemakers: *in vitro* observations. In: *Proceedings of 5th International symposium on biomedical engineering*. Santiago de Compostela (Spain), September 26-28, 1994. p. 275-276.
- Barbaro, V., Sargentini, A. (1994). La regolamentazione dei prodotti: confronto dei criteri di base. In: *Tecnologie biomediche e sanitarie: sviluppo*,

- valutazione e gestione. Bressanone, 28 settembre-1 ottobre, 1994. CNR, Gruppo Nazionale di Bioingegneria. Patron Editore. p. 79-103.
- Barone, P., Guidoni, L., Ragona, R., Viti, V., Furman E., Degan, H. (1994). Modified Prony method to resolve and quantify *in vivo* ^{31}P NMR spectra of tumors. *J. Magn. Reson.*, B105: 137-146.
- Bartolini, P. (1994). Installazione di apparecchiature a risonanza magnetica: requisiti tecnici, criteri di idoneità edilizia e controlli di sicurezza. Aspetti relativi alla sicurezza dei pazienti e della popolazione. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 95-108.
- Bartolini, P. (1994). Interazioni dei campi elettromagnetici prodotti da una risonanza magnetica con protesi e materiali ferromagnetici. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 51-70.
- Battaglia, P.A., Longo, F., Ciotta, C., Del Grosso, M.F., Ambrosini, E., Gigliani, F. (1994). Genetic tests to reveal Tat homodimer formation and select Tat homodimer inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 201 (2): 701-708.
- Bellomo, G., Mirabelli, F., Vairetti, M., Iosi, F., Malorni, W. (1994). Morphological and biochemical investigations on plasma membrane blebbing during cell injury. In: *Methods in toxicology*. C.A. Tyson, J.M. Frazier (Eds). New York, Academic Press. Vol. 1B, p. 58-71.
- Bernardo, A., Patrizio, M., Levi, G., Petrucci, T.C. (1994). Human immunodeficiency virus protein gp120 interferes with β -adrenergic receptor-mediated protein phosphorylation in cultured rat cortical astrocytes. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 14 (2): 159-173.
- Betancur, C., Dell'Omo, G., Alleva, E. (1994). Magnetic field effects on stress-induced analgesia in mice: modulation by light. *Neurosci. Lett.*, 182: 147-150.
- Bianchi, F., Calabro, A., Calzolari, E., Mastroiacovo, P.P., Petrelli, G., Spagnolo, A., Tenconi, R. (1994). Clusters of anophthalmia. No link with benomyl in Italy. [Letter]. *Br. Med. J.*, 308: 205.
- Bigi, S., Huber, C., De Acetis, L., Alleva, E., Dixon, A.K. (1994). Removal of the submaxillary salivary glands first increases and then abolishes the agonistic response of male mice in repeated social encounters. *Physiol. Behav.*, 55: 13-19.
- Bignami, G., Musi, B., Dell'Omo, G., Laviola, G., Alleva, E. (1994). Limited effects of ozone exposure during pregnancy on physical and neurobehavioral development of CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 129: 264-271.
- Bochow, M., Chiarotti, F., Davies, P., Dubois-Arber, F., Dür, W., Fouchard, J., Gruet, F., McManus, T., Markert, S., Sandfort, T., Sasse, H., Schiltz, M.A., Tielman, R., Wasserfallen, F. (1994). Sexual behaviour of gay and bisexual men in eight European countries. *AIDS Care*, 6 (5): 533-549.
- Borron, C., Migliaccio, A.R., Migliaccio, G., Jiang, Y., Adamson, J.W., Ottolenghi, S. (1994). Alternatively spliced mRNAs encoding soluble isoforms of the erythropoietin receptor in murine cell lines and bone marrow. *Gene*, 147: 263-268.
- Bravo, E., Botham, K.M., Mindham, M.A., Mayes, P.A., Marinelli, T., Cantafora, A. (1994). Decreased hepatic uptake and processing of high density lipoprotein unesterified cholesterol and cholesteryl ester with age in the rat. *J. Biochem.*, 116: 1088-1095.
- Bravo, E., Botham, K.M., Mindham, M.A., Mayes, P.A., Marinelli, T., Cantafora, A. (1994). Evaluation *in vivo* of the differential uptake and processing of high-density lipoprotein unesterified cholesterol and cholesteryl ester in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1215: 93-102.
- Bravo, E., Cantafora, A., Calcabrini, A., Ortu, G. (1994). Why prefer the golden Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*) to the Wistar rat in experimental studies on plasma lipoprotein metabolism? *Comp. Biochem. Physiol.*, 107B (2): 347-355.

- Bravo, E., Pignatelli, E., Masella, R., Verna, R., Cantafora, A. (1994). Influence of age on hepatic uptake of HDL1-cholesterol in male Wistar rats with bile duct cannulation. *J. Biochem.*, 115: 833-836.
- Breda, M., Bianchi, M., Ripamonti, C., Lucarelli, C., Panerai, A.E. (1994). A method for the simultaneous determination of morphine and morphine-6-glucuronide in plasma by HPLC. *G. Ital. Chim. Clin.*, 19 (1): 53-57.
- Buiatti, E., Farchi, G. (1994). La salute degli anziani in Italia. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. M. Geddes (Ed.). Roma, La Nuova Italia Scientifica. Cap. 7, p. 179-192.
- Buongiorno, A., Morviducci, L., Zorretta, D., Leonetti, F., Tamburrano, G., Giaccari, A. (1994). Novel method for the determination of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis *in vivo* in rats: preliminary results in hypoglycemia. In: *Frontiers in endocrinology*. M. Andreoli, M. Shields (Eds). Roma, Ares-Serono Symposia Publications. Vol. 9, p. 383-386.
- Burlina, A.P., Podo, F. (1994). Tecniche spettroscopiche; spettroscopia di risonanza magnetica nucleare. In: *Medicina di laboratorio. Principi di tecnologia*. C.G. Edizioni medico scientifiche. Vol. 1, p. 331-353.
- Cacciafesta, M., Ferri, C., Carlomagno, A., De Angelis, C., Scuteri, A., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Santucci A., Balsano, F. (1994). Erythrocyte Na-K-Cl cotransport activity in low renin essential hypertensive patients: a ²³Na nuclear magnetic resonance study. *Am. J. Hypertens.*, 7 (2): 151-158.
- Cacciafesta, M., Ferri, C., Carlomagno, A., Piccirillo, G.F., De Angelis, C., Santucci, A., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Balsano, F. (1993). Increased sodium, potassium cotransport activity in salt-sensitive essential hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 11: S254-S255.
- Caiazza, S., Barrucci, S., Formisano, G., Colangelo, P. (1994). An *in vivo* histological and ultrastructural study of two collagen membranes resorption dynamics. In: *Proceedings of the 11th European conference on biomaterials of the European Society for Biomaterials. Pisa, September 10-14, 1994*. p. 330-333.
- Caiazza, S., Giusti, R., Cecconi, M., Formisano, G., Pintucci, S. (1994). Ultrastructural approach to *in vitro* assessment of liquid perfluorocarbons biocompatibility for ocular surgery. In: *Proceedings of the 13th International congress on electron microscopy. Paris, July 17-22, 1994*. Vol. 3B, p. 899-900.
- Calamandrei, G., Keverne, E.B. (1994). Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience. *Behav. Neurosci.*, 108 (1): 113-120.
- Calamandrei, G., Valanzano, A. (1994). Age-dependent effects of NGF and scopolamine on suckling behavior of neonatal mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49 (4): 1043-1048.
- Canese, R., Podo, F. (1994). Introduzione alla risonanza magnetica ad uso clinico. Principi fisici e strumentazione. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 7-29.
- Cantafora, A., Yan, C.C., Sun, Y., Masella, R. (1994). Effects of taurine on microsomal enzyme activities involved in liver lipid metabolism of Wistar rats. In: *Taurine in health and disease*. R. Huxtable, D.V. Michalk (Eds). New York, Plenum Press. p. 99-110.
- Capocaccia, R., Micheli, A., Berrino, F., Gatta, G., Sant, M., Ruzza, M.R., Valente, F., Verdecchia, A. (1994). Time trends of lung and larynx cancers in Italy. *Int. J. Cancer*, 57: 154-161.
- Cappa, M., Bertini, E., Cambiaso, P., Del Balzo, P., Bardelli, P., Uziel, G., Di Biase, A., Salvati, S. (1994). Genetic disorders: clinical and therapeutical aspects. In: *A multidisciplinary approach to myelin diseases II*. S. Salvati (Ed.). New York, Plenum Press. p. 207-213.

- Cappa, M., Bertini, E., Del Balzo, P., Cambiaso, P., Di Biase, A., Salvati, S. (1994). High dosage immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodistrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 57: 69-70.
- Carè, A., Mattia, G., Montesoro, E., Parolini, I., Russo, G., Colombo, M.P., Peschle, C. (1994). c-fes expression in ontogenetic development and hematopoietic differentiation. *Oncogene*, 9: 739-747.
- Carè, A., Petrini, M., Tritarelli, E., Testa, U., Bassani, A., Quaranta, M.T., Cianetti, L., Peschle, C. (1994). Coordinate expression and functional role of *HOXB* genes in activated adult T/NK lymphocytes. In: *Molecular biology of haematopoiesis*. N.G. Abraham, R.K. Shaddick, A.S. Levine, F. Takaku (Eds). Andover (UK), Intercept. Vol. 3, p. 201-207.
- Carè, A., Testa, U., Bassani, A., Tritarelli, E., Montesoro, E., Samoggia, P., Cianetti, L., Peschle, C. (1994). Coordinate expression and proliferative role of *HOXB* genes in activated adult T lymphocytes. *Mol. Cell. Biol.*, 14 (7): 4872-4877.
- Caretta, Q., Voci, P., Bilotta, F., Acconcia, M.C., Chiarotti, F., Sinatra, R., Pappalia, U., Luzzi, G., Macrina, F., Spilateri, P., Mercanti, C., Marino, B. (1994). La cardioplegia anterograda nella rivascularizzazione miocardica: ruolo dell'occlusione coronarica e del circolo collaterale. In: Atti del XIII Congresso della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca e Vascolare. Firenze, 9-13 marzo 1993. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 16: 424-428.
- Carpinelli, G. (1994). Meccanismi di interazione ed effetti biologici del campo magnetico statico (B_0) nella risonanza magnetica ad uso clinico. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 37-40.
- Cassese, M., Chiavarelli, R., Chiavarelli, M., Meco, M., Chiarotti, F., Marino, B. (1994). Effetti sulla frazione di eiezione del ventricolo destro indotti da Dopamina e Dobutamina in pazienti operati di bypass aortocoronarico. In: Atti del XIII Congresso della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca e Vascolare. Firenze, 9-13 marzo 1993. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 16: 113-118.
- Chiarotti, F., Palombi, M., Schinaia, N., Ghirardini, A., Bellocco, R. (1994). Median time from seroconversion to AIDS in Italian HIV-positive haemophiliacs: different parametric estimates. *Stat. Med.*, 13: 163-175.
- Chiavarelli, R., Cassese, M., Chiavarelli, M., Chiarotti, F., Marino, B. (1994). Comparazione degli effetti emodinamici ed ossimetrici indotti da Dopamina e Dobutamina in pazienti sottoposti a rivascularizzazione miocardica. In: Atti del XIII Congresso della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca e Vascolare. Firenze, 9-13 marzo 1993. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 16: 140-147.
- Chistolini, P., Bedini, R., De Angelis, G., Formisano, G., Caiazza, S. (1994). Mechanical performance and ultrastructural observation of bond strength of composite/composite and composite/amalgam interfaces. In: *Proceedings of the 11th European conference on biomaterials of the European Society for Biomaterials*. Pisa, September 10-14, 1994. Commission of the European Communities. p. 334-337.
- Cianciulli, P., Sollecito, D., Sorrentino, F., Forte, L., Gilardi, E., Massa, A., Papa, G., Carta, S. (1994). Early detection of nephrotoxic effects in thalassaemic patients receiving desferrioxamine therapy. *Kidney Int.*, 46: 467-470.
- Cianfriglia, M., Willingham, M.C., Tombesi, M., Scagliotti, G.V., Falasca, G., Chersi, A. (1994). P-glycoprotein epitope mapping. I. Identification of a linear human-specific epitope in the fourth loop of the P-glycoprotein extracellular domain by MM4.17 murine monoclonal antibody to human multi-drug-resistant cells. *Int. J. Cancer*, 56: 153-160.
- Cirulli, F., Alleva, E. (1994). Effects of repeated administrations of EGF and TGF- α on mouse neurobehavioral development. *Neurotoxicology*, 15 (4): 819-825.

- Cirulli, F., van Oers, H., De Kloet, E.R., Levine, S. (1994). Differential influence of corticosterone and dexamethasone on schedule-induced polydipsia in adrenalectomized rats. *Behav. Brain Res.*, 65: 33-39.
- Cirulli, F., Santucci, D., Laviola, G., Alleva, E., Levine, S. (1994). Behavioral and hormonal response to stress in the newborn mouse: effects of maternal deprivation and chlordiazepoxide. *Dev. Psychobiol.*, 27 (5): 301-316.
- Clementi, M., Bianchi, F., Spagnolo, A., Tenconi, R. (1994). Benomyl e malformazioni oculari. Esempio di cattiva informazione e di utilità di un registro. *Acta Paediatr. Lat.*, 47 (1): 47-50.
- Colangelo, P., Bedini, R., De Angelis, G., Formisano, G., Vasco, P., Barrucci, S., Caiazza, S. (1994). GTR con membrane di collagene: studio meccanico ed ultrastrutturale dell'osso perimplantare. In: *Proceedings of the 1st World congress of osseointegration*. Venice. September 29 – October 2, 1994. p. 465-469.
- Corridi, P., Alleva, E. (1994). Individual discrimination by olfactory cues in mice (*Mus musculus*): a multiple choice confirmation. *Int. J. Comp. Psychol.*, 7 (2): 45-52.
- Costa, G., Faggiano, F., Cadum, E., Lagorio, S., Arcà, M., Farchi, G., Demaria, M., Pagnanelli, F. (1994). Le differenze sociali nella mortalità in Italia. In: *L'equità nella salute in Italia. Rapporto sulle disuguaglianze sociali in sanità*. A cura di G. Costa e F. Faggiano. Milano, Franco Angeli. p. 103-135.
- De Angelis, G., De Angelis, R., Frova, L., Verdecchia, A. (1994). MIAMOD: a computer package to estimate chronic disease morbidity using mortality and survival data. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 44: 99-107.
- De Bernardis, F., Molinari, A., Boccanera, M., Stringaro, A., Robert, R., Senet, J.M., Arancia, G., Cassone, A. (1994). Modulation of cell surface-associated mannoprotein antigen expression in experimental candidal vaginitis. *Infect. Immun.*, 62 (2): 509-519.
- De Blasi, R.A., Alviggi, L., Cope, M., Elwell, C., Ferrari, M. (1994). Noninvasive measurement of forearm oxygen consumption during exercise by near infrared spectroscopy. In: *Oxygen transport to tissue XV*. P. Vaupel et al. (Eds). (Advances in experimental medicine and biology). New York, Plenum Press. p. 685-692.
- De Blasi, R.A., Ferrari, M., Natali, A., Conti, G., Mega, A., Gasparetto, A. (1994). Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *J. Appl. Physiol.*, 76 (3): 1388-1393.
- De Luca, A., Ortona, E., Margutti, P., Visconti, E., Tamburrini, E., Siracusano, A. (1994). Different amplification efficiency and nucleotide sequence variation in various *Pneumocystis* isolates from humans and rats. *J. Eukaryotic Microbiol.*, 41: 85.
- De Vincenzi, M., Dessi, M.R., Giovannini, C., Cantafora, A., Pavone, V. (1994). Cell agglutinating activity of A-gliadin related synthetic peptides. *ATLA*, 22: 116-122.
- De Vincenzi, M., Dessi, M.R., Giovannini, C., Pogna, N. (1994). Studi inerenti il comportamento di un frumento diploide vestito (Farro) nella malattia celiaca. In: *Patologie da alimentazione e nutrizione. Nuove frontiere*. Atti del III Convegno. Roma, 23-25 marzo 1994. M. Mazzetti di Pietralata (Ed.). p. 343-346.
- De Vincenzi, M., Dessi, M.R., Maialelli, F., Muzzarelli, R.A. (1994). Significato biologico dei chitosani. Nuove prospettive per la malattia celiaca. In: *Patologie da alimentazione e nutrizione Nuove frontiere*. Atti del III Convegno. Roma, 23-25 marzo 1994. M. Mazzetti di Pietralata (Ed.). p. 479-483.
- De Vincenzi, M., Dessi, M.R., Mancini, E., Giovannini, C. (1994). Un nuovo sistema cellulare per l'identificazione dei peptidi prolaminici tossici. In:

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

- Patologie da alimentazione e nutrizione. Nuove frontiere. Atti del III Convegno. Roma, 23-25 marzo 1994. M. Mazzetti di Pietralata (Ed.). p. 473-478.*
- De Vincenzi, M., Giovannini, C., Cornell, H.J. (1994). The intestinal mucosa of coeliacs in remission is unable to abolish the agglutinating activity of gliadin peptides on K562(S) cells. *ATLA*, 22 (6): 502-508.
- De Vincenzi, M., Maialetti, F., Dessi, M.R. (1994). Criteri per la valutazione della sicurezza d'uso di piante aromatiche in alimentazione. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 23 (2): 305-309.
- De Vincenzi, M., Maialetti, F., Dessi, M.R. (1994). Monographs on botanical flavouring substances used in foods. Part III. *Fitoterapia*, 65 (1): 49-58.
- De Vonderweid, U., Spagnolo, A., Corchia, C., Chiandotto, V., Chiappe, S., Chiappe, F., Colarizi, P., De Luca, T., Didato, M., Fertz M.C., Macagno, F., Mansi, G., Paludetto, R., Priolisi, A., Spinelli, A., Zaramella, P., Zorzi, C. (1994). Italian multicentre study on very lowbirth-weight babies. Neonatal mortality and two-year outcome. *Acta Paediatr.*, 83: 391-396.
- Dell'Omo, G., Alleva, E. (1994). Snake odor alters behavior, but not pain sensitivity in mice. *Physiol. Behav.*, 55: 125-128.
- Dell'Omo, G., Fiore, M., Alleva, E. (1994). Strain differences in mouse response to odours of predators. *Behav. Process.*, 32: 105-116.
- Della Seta, D., De Acetis, L., Aloe, L., Alleva, E. (1994). NGF effects on hot plate behaviors in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49 (3): 701-705.
- Di Felice, G., Caiaffa, M.F., Bariletto, G., Afferni, C., Di Paola, R., Mari, A., Palumbo, S., Tinghino, R., Sallusto, F., Tursi, A., Macchia, L., Pini, C. (1994). Allergens of Arizona cypress (*Cupressus arizonica*) pollen: characterization of the pollen extract and identification of the allergenic components. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 94 (3): 547-555.
- Di Silverio, F., D'Angelo, A.R., Gruppo di Ricerca per la Calcolosi Renale. (1994). Profilassi della calcolosi renale: efficacia della terapia idropinica con l'acqua di Fiuggi. *Arch. Ital. Urol.*, 64 (5): 1-6. Per l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato F. Seccareccia.
- Di Vito, M. (1994). Meccanismi di interazione ed effetti biologici di campi magnetici variabili nel tempo (dB/dt) nella risonanza magnetica ad uso clinico. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 41-44.
- Di Vito, M. (1994). Spettroscopia di risonanza magnetica localizzata: applicazioni diagnostiche. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 35-36.
- Dianzani, F., Antonelli, G., Turriziani, O., Riva, E., Simeoni, E., Gitto, M., Romagnoli, G., Cianfriglia, M. (1994). La resistenza dell'HIV all'AZT può essere mediata da fattori cellulari. *Biotec*, 2: 36-38.
- Dianzani, F., Antonelli, G., Turriziani, O., Riva, E., Simeoni, E., Signoretti, C., Strosselli, S., Cianfriglia, M. (1994). Zidovudine induces the expression of cellular resistance affecting its antiviral activity. *AIDS Res. Human Retroviruses*, 10: 1471-1478.
- Durand, B., Migliaccio, G., Yee, N.S., Eddleman, K., HuimaByron, T., Migliaccio, A.R., Adamson, J.W. (1994). Long-term generation of human mast cells in serum-free cultures of CD34+ cord blood cells stimulated with stem cell factor and interleukin-3. *Blood*, 84 (11): 3667-3674.
- Falsini, B., Iarossi, G., Porciatti, V., Merendino, E., Fadda, A., Cermola, S., Buzzonetti, L. (1994). Postreceptor contribution to macular dysfunction in *Retinitis pigmentosa*. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 35 (13): 4282-4290.
- Farchi, G., Buiatti, E. (1994). La speranza di vita e la mortalità negli anziani in Italia e in Europa. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. M. Geddes (Ed.). Roma, La Nuova Italia Scientifica. Cap. 9, p. 217-227.
- Farchi, G., Fidanza, F., Mariotti, S., Menotti, A. (1994). Is diet an independent risk factor for mortality? Twenty year mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 48: 19-29.

- Fazzini, P.F., Prati, P.L., Rovelli, F., Antonucci, D., Menghini, F., Seccareccia, F., Menotti, A. (1994). Lo studio ECCIS: epidemiologia e clinica della cardiopatia ischemica silente. *G. Ital. Cardiol.*, 24: 1541-1549.
- Ferrantini, M., Giovarelli, M., Modesti, A., Musiani, P., Modica, A., Venditti, M., Peretti, E., Lollini, P.L., Nanni, P., Forni, G., Belardelli F. (1994). IFN- α -1 gene expression into a metastatic murine adenocarcinoma (TS/A) results in CD8+Tcell-mediated tumor rejection and development of antitumor immunity. Comparative studies with IFN- γ producing TS/A cells. *J. Immunol.*, 153: 4604-4615.
- Ferrantini, M., Proietti, E., Santodonato, L., Gabriele, L., Peretti, M., Kaido, T., Gresser, I., Belardelli F. (1994). Antitumor response in mice transplanted with IFN- α producing tumor cells. In: *Cytokine induced tumor immunogenecity*. G. Forni, R. Foà, A. Santoni, L. Frati (Eds). New York, Academic press. p. 289-306.
- Ferrari, M., De Blasi, R.A., Ferrari, A., Pizzi, A., Quaresima, V. (1994). Near infrared muscle functional monitoring. *Society Photo-Optical Instrum. Eng. Proc.*, 2081: 147-153.
- Ferrari, M., Quaresima, V., Sfareni, R., Ursini, C.L., Elwell, C. (1994). Fundamentals of perinatal near-infrared spectroscopy. In: *Current progress in perinatal medicine. Proceedings of the 2. World congress of perinatal medicine*. Rome, 19-24 September, 1993. E.V.Cosmi, G.C. Di Renzo (Eds). New York, Parthenon Publishing Group. p. 845-850.
- Fragaszy, D.M., Vitale, A., Ritchie, B. (1994). Variation among juvenile capuchins in social influences on exploration. *Am. J. Primatol.*, 32: 249-260.
- Gallo, V., Patneau, D.K., Mayer, M.L., Vaccarino, F.M. (1994). Excitatory amino acid receptors in glial progenitor cells: molecular and functional properties. *Glia*, 11: 94-101.
- Gallo, V., Wright, P., McKinnon, R.D. (1994). Expression and regulation of a glutamate receptor subunit by bFGF in oligodendrocyte progenitors. *Glia*, 10: 149-153.
- Gazzani, F. (1994). Comparative assessments some algorithms for differentiating noisy biomechanical data. *Int. J. Bio-Med. Computing*, 37: 57-76.
- Ghirardini, A., Schinaia, N., Chiarotti, F., De Biasi, R., Rodeghiero, F., Binkin, N., and the GICC. (1994). Epidemiology of hemophilia and of HIV infection in Italy. *J. Clin. Epidemiol.*, 47 (11): 1297-1306.
- Giampaoli, S., Menotti, A. (1994). Performance ed autosufficienza nella popolazione anziana. In: *La salute degli italiani. Rapporto 1993*. M. Geddes (Ed.). Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 287-296.
- Giampaoli, S., Menotti, A., Morisi, G., Sotis, G., Angelico, F., Urbinati, G. e il Gruppo di Ricerca del Progetto Controllo Comunitario Integrato delle Malattie Cronico-degenerative nel Distretto Sanitario di Sezze (Di.S.Co). (1994). Fibrinogeno plasmatico e fattori di rischio cardiovascolare. L'esperienza del Progetto Controllo comunitario integrato delle malattie cronico-degenerative nel Distretto sanitario di Sezze — Di.S.Co. *Rec. Prog. Med.*, 85 (3): 160-165.
- Giampaoli, S., Menotti, A., Sotis, G., Urbinati, G. (1994). Funzionalità respiratoria e fattori di rischio cardiovascolare. *Minerva Med.*, 85 (1/2): 17-23.
- Giampaoli, A., Sterpetti, P., Bulgarini, D., Samoggia, P., Pelosi, E., Valtieri, M., Peschle, M. (1994). Key functional role and lineage-specific expression of selected HOXB genes in purified hematopoietic progenitor differentiation. *Blood*, 84 (11): 3637-3647.
- Ginanni Corradini, S., Cantafora, A., Capocaccia, L., Della Guardia, P., Giacomelli, L., Angelico, M. (1994). Development and validation of a quantitative assay for cholesterol crystal growth in human gallbladder bile. *Biochim. Biophys. Acta*, 1214: 63-72.
- Gresser, I., Kaido, T., Maury, C., Woodrow, D., Moss, J., Belardelli F. (1994). Interaction of IFN(α/β) with host cells essential to the early inhibition of

- Friend erythroleukemia visceral metastases in mice. *Int. J. Cancer*, 57: 604-611.
- Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V. (1994). Changes in ¹H MR spectra of tumor cells during cell growth and after drug treatment. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance*. San Francisco, August 6-12, 1994. Vol. 3, p. 1368.
- Hanemann, C.O., Stoll, G., D'Urso, D., Fricke, W., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., Mancardi, G.L., Bartke, I., Muller, H.W. (1994). Peripheral myelin protein-22 expression in Charcot-Marie-Tooth disease type Ia sural nerve biopsies. *J. Neurosci. Res.*, 37: 654-659.
- Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. (1994). Nutritional status in cirrhosis. *J. Hepathol.*, 21: 317-325. Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: R. Capocaccia, S. Mariotti, A. Menotti.
- Italian-American Cataract Study Group. (1994). Incidence and progression of cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. *Am. J. Ophthalmol.*, 118 (5): 623-631. Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: P. Pasquini, F. Rosmini, R. Corona, R. Cotichini, S. Crateri.
- Jachez, B., Cianfriglia, M., Loor, F. (1994). Detection of human P-glycoprotein epitope expression by temperature and/or resistance-modulating agents. *Anti-Cancer Drugs*, 5: 655-665.
- Labbaye, C., Valtieri, M., Testa, U., Giampaolo, A., Meccia, E., Sterpetti, P., Parolini, I., Pelosi, E., Bulgarini, D., Cayre, Y.E., Peschle, C. (1994). Retinoic acid downmodulates erythroid differentiation and GATA-1 expression in purified adult-progenitor culture. *Blood*, 83 (3): 651-656.
- Laviola, G., Dell'Omo, G., Chiarotti, F., Bignami, G. (1994). d-Amphetamine conditioned place preference in developing mice: relations with changes in activity and stereotypies. *Behav. Neurosci.*, 108 (3): 514-524.
- Laviola, G., Fiore, M., Loggi, G., Alleva, E. (1994). Prenatal cocaine potentiates the effects of morphine in adult mice. *Neuropharmacology*, 33 (6): 825-831.
- Laviola, G., Petruzzi, S., Rankin, J., Alleva, E. (1994). Induction of maternal behavior by mouse neonates: influence of dam parity and prenatal oxazepam exposure. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 49 (4): 871-876.
- Laviola, G., Terranova, M.L., Sedowofia, K., Clayton, R., Manning, A. (1994). A mouse model of early social interactions after prenatal drug exposure: a genetic investigation. *Psychopharmacology*, 113: 388-394.
- Leach, M.O., Arnold, D., Brown, T.R., Charles, H.C., De Certaines, J.D., Evelhoch, J.L., Margulis, A.R., Negendank, W.G., Nelson, S.J., Podo, F., Styles, P., Shtern, F. (1994). International workshop on standardization in clinical MRS measurements: proceedings and recommendations. *Technol. Health Care*, 2: 217-234.
- Leonardo, E., Valente, G., Cappia, S., Cianfriglia, M., Arancia, G., Meschini, S., Scagliotti, G.V. (1994). Immunohistochemical evaluation of P-glycoprotein in human malignancies by monoclonal antibody MC57. *Int. J. Cancer*, 57: 841-846.
- Lisanti, M.P., Scherer, P.E., Tang, Z.L., Sargiacomo, M. (1994). Caveolae and caveolin-rich membrane domains: a signalling hypothesis. *Trends Cell Biol.*, 4: 231-235.
- Lisanti, M.P., Scherer, P.E., Vidugiriene, J., Tang, Z.L., Hermanoski-Vosatka, A., Cook, Y., Tu, R.F., Sargiacomo, M. (1994). Characterization of caveolin-rich membrane domains isolated from an endothelial-rich source: implications for human disease. *J. Cell. Biol.*, 126: 111-126.
- Lorini, G., D'Annunzio, V., Torre, M. (1994). Analisi dell'andatura in soggetti portatori di protesi di anca e di ginocchio. In: Atti del 79. Congresso nazionale della Società italiana di ortopedia e traumatologia « Artroprotesi

- non cementate ». Firenze, 5-9 novembre, 1994. *G. Ital. Ortopedia Traumatologia*, 20 (1; Suppl. 2): 761-767.
- Macellari, V. (1994). Sistemi di misurazione dell'interazione piede-suolo. In: *Atti del Congresso nazionale dell'Associazione nazionale specialisti in medicina dello sport dell'Università G. D'Annunzio «Attività fisico-sportiva: analisi del movimento»*. Arezzo 26-29 giugno, 1994. p. 72-77.
- Macellari, V., Boldrini, P., Torre, M. (1994). Analisi biomeccanica del movimento degli arti superiori. In: *Atti del XXII Congresso nazionale SIMFER «Postura, movimento e gesto per l'autonomia del disabile»*. Torino, 26-29 settembre, 1994. Torino, Minerva Medica. p. 29-35.
- Malorni, W., D'Ambrosio, A., Rainaldi, G., Rivabene, R., Viora, M. (1994). Thiol supplier N-acetylcysteine enhances conjugate formation between natural killer cells and K562 or U937 targets but increases the lytic function only against the latter. *Immunol. Lett.*, 43: 209-214.
- Malorni, W., Donelli, G., Straface, E., Santini, M.T., Paradisi, S., Giacomoni, P.U. (1994). Both UVA and UVB induce cytoskeleton-dependent surface blebbing in epidermoid cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 26: 265-270.
- Malorni, W., Rainaldi, G., Rivabene, R., Santini, M.T. (1994). Different susceptibilities to cell death induced by t-butylhydroperoxide could depend upon cell histotype-associated growth features. *Cell Biol. Toxicol.*, 10: 207-218.
- Malorni, W., Rainaldi, G., Rivabene, R., Santini, M.T., Peterson, S.W., Testa, U., Donelli, G. (1994). Cytoskeletal oxidative changes lead to alterations of specific cell surface receptors. *Eur. J. Histochem.*, 38 (Suppl. 1): 91-100.
- Malorni, W., Rainaldi, G., Straface, E., Rivabene, R., Cossarizza, A., Capri, M., Monti, D., Franceschi, C. (1994). 3-aminobenzamide induces cytoskeleton rearrangement in M14 melanoma cells. *Biochem. Biophys Res. Commun.*, 202 (2): 915-922.
- Malorni, W., Rainaldi, G., Straface, E., Rivabene, R., Monti, D., Cossarizza, A., Salvioli, S., Monti, D., Franceschi, C. (1994). Cell death protection by 3-aminobenzamide: impairment of cytoskeleton function in human NK cell-mediated killing. *Biochem. Biophys Res. Commun.*, 199 (3): 1250-1255.
- Malorni, W., Rivabene, R., Santini, M.T., Rainaldi, G., Donelli, G. (1994). N-acetylcysteine prevents TNF-induced mitochondrial damage, apoptosis and viral particle production in HIV-chronically infected U937 cells. *Redox Rep.*, 1: 57-64.
- Mannucci, P., Gdovin, S., Gringeri, A., Colombo, M., Mele, A., Schinaia, N., Ciavarella, N., Emerson, S.U., Purcell, R.H., Italian Collaborative Group. (1994). Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann. Intern. Med.*, 120 (1): 1-7.
- Mannucci, P.M., Santagostino, E., DiBona, E., Gentili, G., Ghirardini, A., Schiavoni, M., Mele, A. (1994). The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: facts and fancies. *Vox Sang.*, 67 (Suppl. 1): 31-35.
- Maraini, G., Rosmini, F., Graziosi, P., Tomba, M.C., Bonacini, M., Cotichini, R., Pasquini, P., Sperduto, R.D., Italian American Cataract Study Group. (1994). Influence of type and severity of pure forms of age-related cataract on visual acuity and contrast sensitivity. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, 35 (1): 262-267.
- Massa, A., Cianciulli, P., Cianetti, L., Iazzone, R., Cenci, A., Sorrentino, F., Franco, G., Pecci, G., Papa, G., Peschle, C. (1994). β -thalassemia mutations in Rome. A high frequency of IVSII-745 allele in subjects of Latium origin. *Hematologica*, 79 (3): 256-258.
- Massa, A., Pecci, G., Grubessi, R., Peschle, C., Pietrapertosa, A., Campanale, D., Tannoia, N. (1994). $-(\alpha)^{201}$ is the most frequent large deletion in the Puglia region of Italy. *Hemoglobin*, 18 (4/5): 353-357.

- Matarrese, P., Meschini, S., Arancia, G., Malorni, W. (1994). The mode of action of the antitumor agent Lonidamine involves calcium-associated actin filament rounding. *Oncol. Rep.*, 1: 387-392.
- Meinl, E., Aloisi, F., Ertl, B., Weber, F., De Waal Malefyt, R., Wekerle, H., Hohlfeld, R. (1994). Multiple sclerosis: immunomodulatory effects of human astrocytes on T cells. *Brain*, 117: 1323-1332.
- Mele, A., Szklo, M., Visani, G., Stazi, M.A., Castelli, G., Pasquini, P., Mandelli, F., Italian Leukemia Study Group. (1994). Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case control study. *Am. J. Epidemiol.*, 139 (6): 609-619.
- Menditto, A., Morisi, G., Spagnolo, A., Menotti, A., and the NFR Study Group. (1994). Association of blood lead to blood pressure in men aged 55 to 75 years: effect of selected social and biochemical confounders. *Environ. Health Perspect.*, 102 (Suppl. 9): 107-111.
- Menghetti, E., Spagnolo, A., Viridis, R., Strambi, M., Gruppo Italiano Ipertensione Infantile. (1994). Le tavole della pressione arteriosa infantile in Italia (da 0 a 18 anni). *Minerva Pediatr.*, 46 (3): 73-82.
- Menotti, A., Farchi, G., Seccareccia, F., and the RIFLE Research Group. (1994). The prediction of coronary heart disease mortality as a function of major risk factors in over 30,000 men in the Italian RIFLE Pooling Project. A comparison with the MRFIT primary screenees. *J. Cardiovasc. Risk*, 1: 263-270.
- Menotti, A., Giampaoli, S. (1994). Health and social consequences of prolonging life, with special reference to cardiovascular diseases: the Italian situation. *Am. J. Geriatr. Cardiol.*, 3 (3): 13-19.
- Menotti, A., Giampaoli, S. (1994). Recent trends in cardiovascular disease and risk factors in the Seven Countries: Italy. In: *Lessons for science from the Seven Countries Study. A 35-year collaborative experience in cardiovascular disease epidemiology*. H. Toshima, Y. Koga, H. Blackburn, A. Keys (Eds). Tokyo, Springer. p. 113-125.
- Menotti, A., Scanga, M., Morisi, G. (1994). Serum triglycerides in the prediction of coronary artery disease (an Italian experience). *Am. J. Cardiol.*, 73 (1): 29-32.
- Meschini, S., Molinari, A., Calcabrini, A., Citro, G., Arancia, G. (1994). Intracellular localization of the antitumour drug adriamycin in living cultured cells: a confocal microscopy study. *J. Microsc.*, 176 (3): 204-210.
- Migliaccio, A.R., Baiocchi, M., Durand, B., Eddleman, K., Migliaccio, G., Adamson, J.W. (1994). Stem cell factor and the amplification of progenitor cells from CD34+ cord blood cells. *Blood Cells*, 20: 129-139.
- Migliaccio, A.R., Migliaccio, G., Adamson, J.W. (1994). Expansion of human neonatal progenitor cells *in vitro* under serum-deprived conditions. *Blood Cells*, 20: 424-429.
- Migliaccio, G., Migliaccio, A.R. (1994). Serum-deprived cultures of primary hemopoietic cells. In: *Culture of hematopoietic cells*. R.I. Freshney, I.B. Pragnell, M.G. Freshney (Eds). New York, Wiley-Liss. Vol. 2, p. 81-98.
- Molinari, A., Cianfriglia, M., Meschini, S., Calcabrini, A., Arancia, G. (1994). P-glycoprotein expression in the Golgi apparatus of multidrug-resistant cells. *Int. J. Cancer*, 59: 789-795.
- Montesoro, E., Gabbianelli, L., Pelosi, E., Bulgarini, D., Labbaye, C., Fossati, C., Giampaolo, A., Valtieri, M., Camagna, A., Massa, A., Testa, U., Peschle, C. (1994). Cellular and molecular mechanisms underlying early hemato-poiesis. In: *Molecular biology of haematopoiesis*. N.G. Abraham, R.K. Shaddick, A.S. Levine, F. Takaku (Eds). Andover (UK), Intercept. Vol. 3, p. 269-291.
- Monti, D., Cossarizza, A., Salvioli, S., Franceschi, C., Rainaldi, G., Straface, E., Rivabene, R., Malorni, W. (1994). Cell death protection by 3-aminobenza-

XII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

- mid: different effects on human natural killer and lymphokine activated killer cell activities. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 199 (2): 525-530.
- Moya, K.L., Confaloni, A.M., Allinquant, B. (1994). *In vivo* neuronal synthesis and axonal transport of Kunitz protease inhibitor (KPI)-containing forms of the amyloid precursor protein. *J. Neurochem.* 63: 1971-1974.
- Musi, B., Dell'Omo, G., Ricceri, L., Santucci, D., Laviola, G., Bignami, G., Alleva, E. (1994). Effects of acute and continuous ozone (O₃) exposure on activity/exploration and social behavior of CD-1 mice. *Neurotoxicology*, 15 (4): 827-836.
- Nissinen, A., Kivinen, P., Feskens, E., Giampaoli, S., Kromhout, D., Menotti, A., Kivelä, S.L., Karvonen, M. (1994). Functional capacity in 70-to 89-year-old men in Finland. In: *Lessons for science from the Seven Countries Study. A 35-year collaborative experience in cardiovascular disease epidemiology*. H. Toshima, Y. Koga, H. Blackburn, A. Keys (Eds). Tokyo, Springer. p. 43-51.
- Palumbo, S., Di Felice, G., Mari, A., Bonini, S., Bruno, G., Tinghino, R., Afferni, C., Sallusto, F., Pini, C. (1994). IgG subclass antibodies to *Parietaria judaica* in normal and allergic subjects. *Allergy*, 49: 222-229.
- Patneau, D.K., Wright, P.W., Winters, C., Mayer, M.L., Gallo, V. (1994). Glial cells of the oligodendrocyte lineage express both kainate- and AMPA-preferring subtypes of glutamate receptor. *Neuron*, 12: 357-371.
- Pende, M., Holtzclaw, L.A., Curtis, J.L., Russell, J.T., Gallo, V. (1994). Glutamate regulates intracellular calcium and gene expression in oligodendrocyte progenitors through the activation of DL- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91: 3215-3219.
- Petrelli, G., Menniti Ippolito, F., Spila Alegiani, S., Magarotto, G., Taroni, F. (1994). Mortality among workers of three thermoelectric power plants in Northern Italy: a retrospective cohort study. *Med. Lav.*, 85 (5): 397-401.
- Petrucci, T.C., Iacovacci, G., Ceccarini, M. (1994). Segregation of dystrophin and β -spectrin isoform at the postsynaptic densities in murine brain. *BAM*, 4 (3): 239-246.
- Petruzzi, S., Musi, B., Bignami, G. (1994). Acute and chronic sulphur dioxide (SO₂) exposure: an overview of its effects on humans and laboratory animals. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 151-156.
- Pietraforte, D., Tritarelli, E., Testa, U., Minetti, M. (1994). gp120 HIV envelope glycoprotein increases the production of nitric oxide in human monocyte-derived macrophages. *J. Leukocyte Biol.*, 55: 175-182.
- Pignatelli, E., Masella, R., Marinelli, T., Modesti, D., Verna, R., Cantafora, A. (1994). Effect of dietary fats on plasma and liver lipids of young and adult male Wistar rats. *Eur. J. Lab. Med.*, 2 (3): 191-196.
- Pini, C., Di Felice, G. (1994). Regulation in the EEC. In: *Regulatory control and standardization of allergenic extracts. 7th International Paul-Ehrlich seminar*. Langen, September 7-10, 1993. R. Kurth, D. Hausteiner (Eds). Stuttgart, Gustav Fischer Verlag. p. 13-15.
- Plateroti, M., Vignoli, A.L., Biagioni, S., Di Stasi, A.M.M., Petrucci, T.C., Augusti-Tocco, G. (1994). Synapsin I expression in spinal cord neurons during chick embryo development. *J. Neurosci. Res.*, 39: 535-544.
- Podo, F. (1994). Controlli di qualità nella risonanza magnetica ad uso clinico. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 123-137.
- Podo, F. (1994). Limiti di esposizione a campi magnetici e normative nazionali per la sicurezza dei pazienti durante l'esame a risonanza magnetica. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (1): 71-81.
- Pollera, C.F., Calabresi, F., Moreschi, M., Ruggeri, E.M., Giannarelli, D., Masciulli, R., Testa, U., Peschle, C. (1994). High dose-intense chemotherapy alone or in combination with interleukin-2 for small cell lung cancer: a pilot study. *Cancer Invest.*, 12 (6): 574-587.

- Pugliese, A., Arsieri, R., Patriarca, V., Spagnolo, A. (1994). Prevalence and mortality of twins: Italy 1981-90. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 139-144.
- Ricceri, L., Alleva, E., Calamandrei, G. (1994). Impairment of passive avoidance learning following repeated administrations of antibodies against nerve growth factor in neonatal mice. *Neuroreport*, 5: 1401-1404.
- Ricceri, L., Calamandrei, G., Alleva, E. (1994). Prenatal oxazepam affects passive avoidance performance of preweaning mice. *Brain Res. Bull.*, 33: 267-271.
- Rosmini, F., Stazi, M.A., Milton, R.C., Sperduto, R.D., Pasquini, P., Maraini, G., Italian-American Cataract Study Group. (1994). A dose-response effect between a sunlight index and age-related cataracts. *AEP*, 4 (4): 266-270.
- Rubinstein, P., Taylor, P.E., Scaradavou, A., Adamson, J.W., Migliaccio, G., Emanuel, D., Berkowitz, R.L., Alvarez, E., Stevens, C.E. (1994). Unrelated placental blood for bone marrow reconstitution: organization of the placental blood program. *Blood Cells*, 20: 587-600.
- Saggini, R., Giacomozzi, C., Macellari, V. (1994). L'analisi della dinamica motoria nella CFS. *La Medicina dell'Attività Fisica e dello Sport*, 2: 20-22.
- Sallusto, F., Lanzavecchia, A. (1994). Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor α . *J. Exp. Med.*, 179: 1109-1118.
- Salvati, A.M., Caprari, P., Bozzi, A., Malorni, W., Botlini, A., Iosi, F. (1994). Oxidative denaturation of spectrin in human erythrocytes treated with tert-butylhydroperoxide. *Ital. J. Biochem.*, 43 (2): 88A-89A.
- Salvati, S., Attorri, L., Avellino, C., Di Biase, A., Confaloni, A. (1994). Dietary lipids: exogenous control of myelination. In: *A multidisciplinary approach to myelin diseases II*. S. Salvati (Ed.). New York, Plenum Press. p. 93-101.
- Salvati, S., Attorri, L., Malvezzi Campeggi, L., Olivieri, A., Sorcini, M., Fortuna, S., Pintor, A. (1994). Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on cerebral cortex of young and aged rats: lipid composition of synaptosomes, muscarinic receptor sites and acetylcholinesterase activity. *Neurochem. Res.*, 19 (9): 1181-1186.
- Santini, M.T., Cametti, C., Indovina, P.L., Peterson, S.W. (1994). Membrane electrical properties associated with insulin receptor downregulation in human erythrocytes. *Exp. Hematol.*, 22: 40-44.
- Santini, M.T., Cametti, C., Straface, E., Grandolfo, M., Indovina, P.L. (1994). A static magnetic field does not affect the dielectric properties of chick embryo myoblast membranes. *Int. J. Radiat. Biol.*, 65 (2): 277-284.
- Santucci, D., Cagiano, R., Calamandrei, G. (1994). IGF-I and IGF-I⁴⁴ but not IGF-I⁷⁹ affect somatic and neurobehavioral development of newborn male mice. *Brain Res. Bull.*, 35 (4): 367-371.
- Santucci, D., Masterson, D., Elwood, R.W. (1994). Effects of age, sex, and odours from conspecific adult males on ultrasonic vocalizations of infant CS1 mice. *Behav. Process.*, 32: 285-296.
- Santucci, D., Rankin, J., Laviola, G., Aloe, L., Alleva, E. (1994). Early exposure to aluminium affects eight-arm maze performance and hippocampal nerve growth factor levels in adult mice. *Neurosci. Lett.*, 166: 89-92.
- Sargiacomo, M., Scherer, P.E., Tang, Z.L., Casanova, J.E., Lisanti, M.P. (1994). *In vitro* phosphorylation of caveolin-rich membrane domains: identification of an associated serine kinase activity as a casein kinase II-like enzyme. *Oncogene*, 9: 2589-2595.
- Sarti, P., Antonini, G., Arancia, G., Blanck, T.J., Citro, G., Meloni, A., Molinari, A., Malatesta, F. (1994). Lonidamine-mediated respiratory changes in rat

- heart myocytes: a re-examination of the functional response of mitochondrial cytochrome *c* oxidase. *Biochem. Pharmacol.*, 47 (12): 2221-2225.
- Sbraccia, P., D'Adamo, M., Giaccari, A., Morviducci, L., Zorretta, D., Leonetti, F., Caiola, S., Buongiorno, A., Tamburrano, G. (1994). Regulation of rat insulin receptor tyrosine kinase by hypoglycemia. *Endocrinology*, 135 (6): 2708-2713.
- Scafato, E., Attili, A.F., Capocaccia, L., Gruppo CO.A.LA. (1994). La rilevazione dei consumi alcolici: il progetto CO.A.LA (Consumi alcolici ed alimentari della Regione Lazio). Metodologia per uno studio epidemiologico su popolazione aperta. *Alcolologia*, 6: 85-91.
- Scambia, G., Ranelletti, F.O., Benedetti Panici, P., De Vincenzo, R., Bonanno, G., Ferrandina, G., Piantelli, M., Bussa, S., Rumi, C., Cianfriglia, M., Mancuso, S. (1994). Quercetin potentiates the effect of Adriamycin in a multi-drug-resistant MCF-7 human breast cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 34: 459-464.
- Scambia, G., Testa, U., Benedetti Panici, P., Martucci, R., Foti, E., Petrini, M., Amoroso, M., Masciullo, V., Peschle, C., Mancuso, S. (1994). Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors. *Int. J. Cancer*, 57: 318-323.
- Scherer, P.E., Lisanti, M.P., Baldini, G., Sargiacomo, M., Corley Mastick, C., Lodish, H.F. (1994). Induction of caveolin during adipogenesis and association of GLUT4 with caveolin-rich vesicles. *J. Cell Biol.*, 127 (5): 1233-1243.
- Schinaia, N., Ghirardini, A., Mazzucconi, M.G., Tagariello, G., Morfini, M., Chiarotti, F., and the GICC. (1994). Clinical factors associated with progression to AIDS in the Italian cohort of HIV-positive hemophiliacs. *Tromb. Haemostasis*, 72 (1): 33-38.
- Scuderi, G., Giacomini, E. (1994). Detection of single cell products by immunoenzymatic assay. *Minerva Biotec.*, 6: 17-25.
- Seccareccia, F., Menotti, A., Fazzini, P.F., Prati, P.L., Rovelli, F., Antonucci, D., Menghini, F. (1994). Coronary risk factors and silent ischemic heart disease. The ECCIS Project. *Int. J. Cardiol.*, 45: 35-43.
- Soriani, M., Pietraforte, D., Minetti, M. (1994). Antioxidant potential of anaerobic human plasma. Role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Arch. Biochem. Biophys.*, 312 (1): 180-188.
- Spagnolo, A., Bianchi, F., Calabro, A., Calzolari, E., Clementi, M., Mastroiacovo, P., Meli, P., Petrelli, G., Tenconi, R. (1994). Anophthalmia and benomyl in Italy: a multicenter study based on 940,615 newborns. *Reprod. Toxicol.*, 8 (5): 397-403.
- Szpirer, C., Molne, M., Antonacci, R., Jenkins, N.A., Finelli, P., Szpirer, J., Riviere, M., Rocchi, M., Gilbert, D.J., Copeland, N.G., Gallo, V. (1994). The genes encoding the glutamate receptors subunits KA1 and KA2 (*GRIK4* and *GRIK5*) are located on separate chromosomes in human, mouse and rat. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91: 11849-11853.
- Tamburrini, E., Mencarini, P., De Luca, A., Visconti, E., Antinori, A., Ortona, E., Siracusano, A. (1994). Detection of *Pneumocystis* DNA in serum and circulating cells is not a good diagnostic marker for pneumocystosis in HIV patients. *J. Eukaryotic Microbiol.*, 41 (5): 112.
- Taruscio, D., Carcangiu, M.L., Ried, T., Ward, D.C. (1994). Numerical chromosomal aberrations in thyroid tumors detected by double fluorescence *in situ* hybridization. *Genes Chromosom. Cancer*, 9: 180-185.
- Terranova, M.L., Alleva, E., Laviola, G. (1994). Affiliation and neophobia in developing mice prenatally exposed to oxazepam. *Behav. Pharmacol.*, 5: 52-60.
- Testa, U., Grignani, F., Barberi, T., Fagioli, M., Masciulli, R., Ferrucci, P.F., Seripa, D., Camagna, A., Alcalay, M., Pelicci, P.G., Peschle, C. (1994). *PML/*

- RAR α*: U937 mutant and NB4 cell lines: retinoic acid restores the monocytic differentiation response to vitamin D₃. *Cancer Res.*, 54: 4508-4515.
- Testa, U., Martucci, R., Rutella, S., Scambia, G., Sica, S., Benedetti Panici, P., Pierelli, L., Menichella, G., Leone, G., Mancuso, S., Peschle, C. (1994). Autologous stem cell transplantation: release of early and late acting growth factors relates with hematopoietic ablation and recovery. *Blood*, 84 (10): 3532-3539.
- Testa, U., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Montesoro, E., Martucci, R., Parolini, I., Massa, A., Camagna, A., Mastroberardino, G., Peschle, C. (1994). Purified human hematopoietic progenitors: a tool for analysis of cellular mechanisms in early hematopoiesis. Rome, October 11-12, 1993. In: *Biotechnology today*. R. Verna, A. Shamoo (Eds). (Challenges of modern medicine; 5). Roma, Ares-Serono Symposia Publications. p. 215-226.
- Torre, M., Macellari, V., Giacomozzi, C. (1994). Realizzazione di un dispositivo estensimetrico per la misurazione *in vivo* della diastasi malleolare. In: *Atti del « Congresso nazionale dell'Associazione nazionale specialisti in medicina dello sport dell'Università G. D'Annunzio: Attività fisico-sportiva: analisi del movimento »*. Arezzo, 26-29 giugno, 1994. p. 314-316.
- Traina, M.E., Ade, P., Siepi, G., Urbani, E., Petrelli, M.G. (1994). A review of the effect of pesticide formulations on male fertility. *Int. J. Environ. Health Res.*, 4: 38-47.
- Tritarelli, E., Greco, G., Testa, U., Belardelli, F., Peschle, C., Proietti, E. (1994). Combined interleukin-1β/interleukin-6 treatment in mice: synergistic myelostimulatory activity and myelorestorative effect after cyclophosphamide-induced myelosuppression. *Cancer Res.*, 54: 6469-6476.
- Troiano, L., Faustini Fustini, M., Lovato, E., Frasoldati, A., Malorni, W., Capri, M., Grassilli, E., Marrama, P., Franceschi, C. (1994). Apoptosis and spermatogenesis: evidence from an *in vivo* model of testosterone withdrawal in the adult rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 202 (3): 1315-1321.
- Vaccaro, A.M., Tatti, M., Ciaffoni, F., Salvioli, R., Serafino, A., Barca, A. (1994). Saposin C induces pH-dependent destabilization and fusion of phosphatidylserine-containing vesicles. *FEBS Lett.*, 349: 181-186.
- Valtieri, M., Schirò, R., Chelucci, C., Masella, B., Testa, U., Casella, I., Montesoro, E., Mariani, G., Hassan, H.J., Peschle, C. (1994). Efficient transfer of selectable and membrane reporter genes in hematopoietic progenitor and stem cells purified from human peripheral blood. *Cancer Res.*, 54: 4398-4404.
- Vitale, A. (1994). Individual differences in the manipulation of a jacket by socially housed tufted capuchins (*Cebus apella*). *Folia Primatol.*, 63: 88-90.
- Vitale, A., Barbaro, V., Bartolini, P., Visalberghi, E. (1994). Effects of wearing a jacket on the behavior of socially housed tufted capuchins (*Cebus apella*). In: *Current primatology*. Proceedings of the 14th Congress of the International Primatological Society. Strasbourg (France). J.R. Anderson *et al.* (Eds). Strasbourg, Université L. Pasteur. Vol. 3, p. 279-284.
- Viti, V., Ragona, R., Guidoni, L., Barone, P., Furman, E., Degani, L. (1994). Hormonal induced modulation in phosphate metabolites of breast cancer; analysis of *in vivo* ³¹P spectra with a Prony based method. In: *Proceedings of the Society of the Magnetic Resonance of Medicine*. San Francisco, August 6-12, 1994. Vol. 3, p. 1316.
- Volpe, M., Tritto, C., Testa, U., Rao, M.A.E., Martucci, R., Mirante, A., Enea, I., Russo, R., Rubattu, S., Condorelli, G., Cangianiello, S., Trimarco, B., Peschle, C., Condorelli, M. (1994). Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles. *Am. J. Cardiol.*, 74: 468-473.
- Weber, F., Meinl, E., Aloisi, F., Nevinny-Stickel, C., Albert, E., Wekerle, H., Hohlfeld, R. (1994). Human astrocytes are only partially competent anti-

gen presenting cells. Possible implications for lesion development in multiple sclerosis. *Brain*, 117: 59-69.

Wirz, M., Gentili, G. (1994). Detection of anti-HCV antibodies in immunoglobulin preparations by recombinant immunoblot assay. *Biologicals*, 22: 7-11.

PROGETTO: PIANIFICAZIONE E VALUTAZIONE DEI SERVIZI SANITARI.

- Balestrazzi, P., Lorenzetti, M.E., Sorcini, M., Grandolfo, M.E., Carta, S., Giovannelli, G. (1994). I difetti congeniti in 942 neonati ipotiroidici afferiti al Registro Nazionale degli IC dal 1987 al 1993. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia*. 13. Workshop su: "Lo screening nel 1993, il Registro Nazionale, Chernobyl e tiroide". Parma, 26 marzo 1994. G. Giovannelli, P. Balestrazzi (Eds). Milano, Editrice CSH. p. 27-36.
- Balestrazzi, P., Sorcini, M., Grandolfo, M.E., Lorenzetti, M.E., Giovannelli, G. (1994). Associazione tra ipotiroidismo e altri difetti congeniti. L'esperienza del Registro Nazionale negli anni 1987-1992. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (3): 289-293.
- Branca, M. (1994). Il controllo di qualità in citologia diagnostica. In: *Manuale di tecnica diagnostica citopatologica*. A. Vecchione (Ed.). Padova, Piccin. p. 279-301.
- Calicchia, M.C., Del Papa, S. (1994). L'educazione sanitaria in sanità pubblica veterinaria. *Vet. Ital.*, 28 (4): 75-76.
- Cianciulli, P., Sollecito, D., Sorrentino, F., Forte, L., Gilardi, E., Massa, A., Papa, G., Carta, S. (1994). Early detection of nephrotoxic effects in thalassaemic patients receiving desferrioxamine therapy. *Kidney Int.*, 46: 467-470.
- Donati, S., Grandolfo, M.E., Spinelli, A., Medda, E. (1994). Esperienze di educazione sessuale in alcune scuole medie superiori di Roma. *Contraccezione, fertilità, sessualità*, 21(1): 19-24.
- Grandolfo, M.E. (1994). Saper vaccinare: un punto di vista della sanità pubblica. In: *Ostia 12 XII Incontro pediatrico*. Ostia Lido (RM), 18-19 marzo 1994. p. 97-103.
- Grandolfo, M.E., Saggiocca, L., Stazi, M.E., Medda, E., Oliveri, A., Sorcini, M. (1994). Valutazione dei fattori di rischio dell'ipotiroidismo congenito: prospettive di uno studio caso-controllo. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (3): 295-298.
- Magliano, L., Guarneri, M., Marasco, C., Veltro, F., Morosini, P.L. (1994). Studio di riproducibilità di un'intervista semistrutturata per l'accertamento della disabilità sociale e del carico familiare (ADC). *Riv. Riabil. Psichiatr. Psicosoc.*, 2 (1): 49-52.
- Magliano, L., Veltro, F., Venuto, G., Targa, G., Borziani, A.M., Vidoni, D., Zanusi, P., Morosini, P.L. (1994). Sviluppo di un questionario autocompilato per la valutazione delle strategie di coping dei familiari dei pazienti psichiatrici (QCF). *Riv. Riabil. Psichiatr. Psicosoc.*, 2 (3): 153-157.
- Meloni, C., Taggi, F. (1994). Epidemiologia sociale. In: *Manuale di igiene. 1. Epidemiologia generale ed applicata*. B. Angelillo, P. Crovari, A. Gullotti, C. Meloni (Eds). Milano, Masson. Cap. 16, p. 251-286.
- Olivieri, A., Spinelli, A., Sorcini, M., Grandolfo, M.E., Gilardi, E., Fazzini, C., Serlupi Crescenzi, G., Carta, S. (1994). Thyroid function and immunological status in children coming from Chernobyl. In: *Proceedings of the international round table « Chernobyl: never again »* Venice, July 4-5, 1994. UNESCO Regional Office for Science and Technology for Europe (ROSTE). p. 91-99.

- Panfilo, M., Agostini, F., Buonomo, E., Fusiello, S., Leone, I., Lucchetti, G., Mariotti, S., Morino, E., Palombi, L. (1994). Follow-up system: un nuovo software di gestione clinica per il medico di base in un sistema informativo clinico ed epidemiologico in rete telematica anche predisposto al trasferimento dei dati su carta sanitaria a microprocessore. *Medicina e Informatica*, 2 (Suppl.): 116.
- Raschetti, R., Maggini, M., Traversa, G., Bignami, G., Carpi De Resmini, A. (1994). Farmaci: istruzioni per una riforma. *Sapere*, 60 (10): 37-50.
- Repetto, F., Taroni, F., Federico, P., Formigaro, F., Ghioldi, R., Blaco, R. (1994). Il mix pubblico-privato nella assistenza ospedaliera in regione Lombardia. *Epidemiol. Prev.*, 18: 35-48.
- Rossi, E., Branca, M. (1994). Sistemi di sicurezza e igiene nel laboratorio di citopatologia. In: *Manuale di tecnica diagnostica citopatologica*. A. Vecchione (Ed.). Padova, Piccin. p. 302-314.
- Rossi, L., Teodori, A., Morosini, P.L. (1994). L'alexitimia in un campione di donne afferenti ad un centro di screening senologico. *Med. Psicosomatica*, 39 (1): 3-18.
- Severini, G. (1994). Attività dell'enzima adenosindeaminasi dei linfociti di pazienti con danno renale cronico. *Clinica e Laboratorio*, 18 (2): 49-50.
- Severini, G. (1994). Uremic toxins and adenosine deaminase activity. *Clin. Biochem.*, 27 (4): 273-276.
- Severini, G., Sagliaschi, G. (1994). Susceptibility of red blood cells to lipid peroxidation in patients with chronic renal failure. *Med. Sci. Res.*, 22: 173-174.
- Severini, G., Sagliaschi, G., Del Vecchio, P. (1994). Diagnostic significance of erythrocyte and plasma glutathione reductase activity in haemodialysed patients. *Med. Sci. Res.*, 22: 171-172.
- Sorcini, M., Balestrazzi, P., Grandolfo M.E., Carta, S., Giovannelli, G., Fazzini, C., Medda, M., Olivieri, A., Stazi, A. (1994). Il Registro nazionale dell'ipotiroidismo congenito. In: *Approccio alla patologia congenita, diagnosi prenatale e neonatale, follow-up clinico*. Atti della giornata di studio per operatori dell'area materno-infantile. Fano (PS). 21 maggio 1994. A cura di V. Rossolini e coll. p. 66-72.
- Sorcini, M., Balestrazzi, P., Grandolfo, M.E., Carta, S., Giovannelli, G., Fazzini, C., Medda, E., Olivieri, A., Stazi, A. (1994). The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. In: *New horizons in neonatal screening*. J.P. Farriaux, J.L. Dhondt (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 135-138.
- Sorcini, M., Fazzini, C., Olivieri, A., Grandolfo, M.E., Medda, E., Stazi, M.A., Balestrazzi, P., Giovannelli, G., Carta, S. (1994). Lo screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito in Italia. Il Registro Nazionale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (3): 275-287.
- Sorcini, M., Fazzini, C., Olivieri, A., Grandolfo, M.E., Medda, E., Stazi, M.A., Recchia, M., Carta, S., Balestrazzi, P., Giovannelli, G. (1994). Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti. Stima dell'incidenza delle forme congenite di IC. In: *L'ipotiroidismo congenito in Italia*. 13. Workshop su: « Lo screening nel 1993, il Registro Nazionale, Chernobyl e tiroide ». Parma, 26 marzo 1994. G. Giovannelli, P. Balestrazzi (Eds). Milano, CSH. p. 19-26.
- Spinelli, A. (1994). Epidemiologia e prevenzione dell'interruzione volontaria di gravidanza. In: *Legge 194, un'esperienza di applicazione*. Atti del Convegno tecnico-scientifico. Milano, 2 giugno 1993. Milano, USL 75/II, Ospedale Niguarda Ca' Grande. Milano, Officina Grafica La Commerciale. p. 21-30.
- Spinelli, A. (1994). Prevalenza dell'infertilità: stato attuale delle conoscenze e presentazione di un nuovo studio. In: *Madre provetta. Costi, benefici e limiti della procreazione artificiale*. A cura di F. Pizzini, L. Lombardi. Milano, Franco Angeli. p. 40-43.

- Spinelli, A., Pediconi, M. (1994). Sterilità e maternità: dimensioni e cause del fenomeno. In: *Madre provetta. Costi, benefici e limiti della procreazione artificiale*. A cura di F. Pizzini, L. Lombardi. Milano, Franco Angeli. p. 31-39.
- Taroni, F. (1994). La promozione della qualità dell'assistenza sanitaria: prospettive e problemi. *Epidemiol. Prev.*, 18: 70-76.
- Taroni, F. (1994). Livelli uniformi di assistenza: alcune riflessioni e molte cautele. *Organizzazione Sanitaria*, 18 (1): 39-47.
- Taroni, F. (1994). Organization and use of disease staging in Italy. In: *Communication of health care resource management data in Europe*. F.H. Roger France, M. Laires (Eds). Bruxelles, AIM. p. 91-97.
- Taroni, F. (1994). Valutazione delle tecnologie: dalla ricerca alla pratica. In: *Tecnologie biomediche e sanitarie. sviluppo, valutazione e gestione*. A cura di S. Fonda, L. Mariani, A. Sargentini. Bologna, Patron Editore. p. 147-154.
- Taroni, F. (1994). Valutazione e promozione della qualità dell'assistenza nel « nuovo » sistema sanitario: il ruolo dei sistemi di classificazione dei pazienti. In: *Atti del Convegno « Gli indicatori di attività e il finanziamento prospettico degli ospedali »*. Rovereto, 18 marzo 1994. A cura di G. Mariotti. Trento, Assessorato Provinciale alla Sanità e Attività Sociali. (Promosan, Strumenti di Ricerca). p. 15-22.
- Taroni, F., Blaco, R., Repetto, F., Marasco, G., Agostinis, L., D'Ambrosio, M.G. (1994). Note per la determinazione delle tariffe delle prestazioni ospedaliere. *Organizzazione Sanitaria*, 18 (5): 67-77.
- Taroni, F., D'Ambrosio, M.G. (1994). Tariffe e competizione amministrata. *Organizzazione Sanitaria*, 18 (5): 43-60.
- Taroni, F., D'Ambrosio, M.G. (1994). La variabilità nell'utilizzazione dei servizi sanitari. In: *Atti del convegno nazionale « Le Linee-guida in ospedale: un nuovo strumento per il miglioramento della pratica clinica »*. Torino, 25-26 novembre 1994. A cura di G. Ottone, S. Cassin. I.R.Fo.Ge.Me.O. (Istituto di Ricerca e Formazione Medico Ospedaliera). p. 17-24.
- Traversa, G. (1994). Cittadini sottoposti a rischi inutili. In: *Stato dell'Italia*. A cura di P. Ginsborg. Milano, Il Saggiatore. p. 310-313.
- Traversa, G., Caracciolo, B., Da Cas, R., Menniti Ippolito, F., Raschetti, R., Walker, A.M. (1994). L'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei nella popolazione di Roma. *G. Ital. Farm. Clin.*, 8 (1): 31-35.
- Traversa, G., Pasquini, P., Bottoni, A., Da Cas, R., Di Giovambattista, G., Martino, P., Raschetti, R. (1994). Indagine sulla prescrizione di antibiotici in medicina generale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 229-235.
- Veltro, F., Magliano, L., Lobracc, S., Morosini, P.L. (1994). Burden on key relatives of patients with schizophrenia vs neurotic disorders: a pilot study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 29: 66-70.
- Yuen, E.J., Taroni, F., Louis, D.Z. (1994). The Italian case-mix project: repeated hospitalizations and the quality of care. *Clin. Perform. Quality Health Care*, 2 (3): 129-134.

PROGETTO: SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI.

- Acierno, D., Incarnato, L., Fava, P., Piergiovanni, L., Gramiccioni, L., Milana, M.R. (1994). Foglia e vaschetta di polistirene orientato (OPS). Caratterizzazione per un loro utilizzo nel condizionamento degli alimenti. *Industrie Alimentari*, 33: 1207-1213.
- Aureli, P. (1994). I rischi nella moderna alimentazione. *Tecnorest*, (2): 6-11.
- Baldini, M., Stacchini, P. (1994). Nitrosodimetilammina nella birra: studio

- sulla presenza in birre estere e nazionali. *Riv. Sci. Aliment.*, 23 (2): 187-192.
- Boccacci Mariani, M., Denaro, M., Gramiccioni, L., Maggio, A. (1994). Matrici alimentari liquide: possibilità di contaminazione da composti organici durante la fase di distribuzione. In: *Atti del XVI Congresso nazionale di merceologia: «Innovazione e tecnologie, qualità e ambiente»*. Pavia, 1-3 settembre 1994. Vol. 2, p. 271-277.
- Brambilla, G., Bocca, A., Delise, M., Guandalini, E. (1994). Residues of clenbuterol in tissues of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Vet. Res. Commun.*, 18: 3742.
- Caroli, S., Alimonti, A., Coni, E., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1994). The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 24 (5/6): 363-398.
- Caroli, S., Coni, E., Alimonti, A., Petrucci, F., Bolis, G.B., Cristallini, E. (1994). A pilot study on colon cancer occurrence as related to serum selenium levels. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 30 (2): 243-247.
- Caroli, S., Violante, N., Alimonti, A., Senofonte, O., Fornarelli, L., Coni, E., Sabbioni, E., Pietra, R., Cristallini, E., Bolis, G.B., Falconieri, P. (1994). An overall approach to the assessment of reference values for trace elements in human tissue. In: *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*. P. Bratter, P. Schramel (Eds). Berlin - New York, Walter de Gruyter. Vol. 5, p. 173-182.
- Coni, E., Alimonti, A., Bolis, G.B., Cristallini, E., Caroli, S. (1994). An experimental approach to the assessment of reference values for trace elements in human organs. *Trace Elem. Electrolytes*, 11 (2): 84-91.
- Coni, E., Caroli, S., Ianni, D., Bocca, A. (1994). A methodological approach to the assessment of trace elements in milk and dairy products. *Food Chem.*, 50: 203-210.
- Coni, E., Di Pasquale, M., Coppolelli, L., Bocca, A. (1994). Detection of animal fats in butter by differential scanning calorimetry: a pilot study. *JAOCs*, 71 (8): 807-810.
- Croci, L., Toti, L., De Medici, D., Cozzi, L. (1994). Diarrhetic shellfish poison in mussels: comparison of methods of detection and determination of the effectiveness of depuration. *Int. J. Food Microbiol.*, 24: 337-342.
- Di Luccia, A., Ledda, L., Moio, L., Chianese, L., Nicolai, M.A., Spagna Musso, S., Del Giovine, L., Bocca, A., Addeo, F. (1994). Quality control of ricotta cheese based on protein composition. *Ital. J. Food Sci.*, (2): 167-183.
- Draisci, R., Croci, L., Giannetti, L., Cozzi, L., Lucentini, L., De Medici, D., Stacchini, A. (1994). Comparison of mouse bioassay, HPLC and enzyme immunoassay methods for determining diarrhetic shellfish poisoning toxins in mussels. *Toxicon*, 32 (11): 1379-1384.
- Ferrini, A.M., Filesi, C., Mannoni, V., Sanzini, E., Aureli, P., Bellomonte, G. (1994). Indagine sulla presenza di residui di sulfamidici in latti dell'Agro Pontino. *Industria del Latte*, 30 (1): 31-39.
- Franciosa, G., Ferreira, J.L., Hatheway, C.L. (1994). Detection of type A, B and E botulism neurotoxin genes in *Clostridium botulinum* and other *Clostridium* species by PCR: evidence of unexpressed type B toxin genes in type A toxigenic organisms. *J. Clin. Microbiol.*, 32 (8): 1911-1917.
- Gramiccioni, L. (1994). Caratteristiche qualitative di carte e cartoni per uso alimentare. In: *Libera circolazione e qualità dei prodotti nel Mercato Unico Europeo. Atti del XV Congresso nazionale di merceologia*. Roma, 24-26 settembre 1992. Roma, Università degli Studi «La Sapienza». p. 625-629.
- Gramiccioni, L. (1994). Le materie plastiche nel settore farmaceutico e biomedico. Aggiornamento delle normative nazionali ed europee. In: *Convegno dell'Associazione Farmaceutici Industria (AFI)*. Milano, 28 marzo 1994. *Nct. Chim. Farm.*, 4: 50-51.

- Gramiccioni, L. (1994). Normative nazionali ed europee. In: Atti del Convegno: « L'imballaggio farmaceutico: aggiornamenti e sviluppi ». Milano, luglio/agosto 1994. *Imballaggio*, 461: 46-51.
- Gramiccioni, L. (1994). Obblighi e prescrizioni della nuova disciplina sull'imballaggio per alimenti. *Rassegna dell'imballaggio e Confezionamento*, 15 (2): 13-18.
- Gramiccioni, L., Milana, M.R., Maggio, A., Denaro, M., Feliciani, R., Marcoaldi, R., Boccacci Mariani, M. (1994). Overall migration from food packaging materials to fatty foods simulants: olive oil test versus alternative tests. In: *Libera circolazione e qualità dei prodotti nel Mercato Unico Europeo. Atti del XV Congresso nazionale di merceologia*. Roma, 24-26 settembre 1992. Roma, Università degli Studi « La Sapienza ». p. 549-555.
- Miraglia, M., Brera, C., Onori, R., Corneli, S., Quattrucci, E., Acquistucci, R., Bruschi, L. (1994). Studio dei parametri chimico-nutrizionali su paste alimentari essiccate a bassa ed alta temperatura. *Riv. Sci. Aliment.*, 23 (4 Suppl.): 11-25.
- Miraglia, M., Onori, R., Faraoni, I., Corneli, S. (1994). Composizione lipidica del frumento duro di produzione nazionale. Nota 1. Valutazione di semole ottenute da varietà diverse. *Riv. Sci. Aliment.*, 23 (4): 453-459.
- Moretti, G., Citti, G., Cammarata, P., Di Giovannandrea, R., Ferretti, E., Fiori, M. (1994). Mass spectrometric determination of anabolic steroid residues in samples of animal origin. In: *Proceedings of the 5th Symposium: « Analysis of steroids »*. Szombately (Hungary), 1993. S. Gorog (Ed.). p. 273-280.
- Moretti, G., Citti, G., Cammarata, P., Ferretti, E., Fiori, M., Di Giovannandrea, R. (1994). Analisi dei residui di trenbolone in matrice urinaria bovina tramite cromatografia su strato sottile e gascromatografia-spettrometria di massa. *Riv. Sci. Aliment.*, 2: 227-232.
- Moretti, G., Citti, G., Cammarata, P., Ferretti, E., Fiori, M., Di Giovannandrea, R., Purificato, I. (1994). Il controllo dei residui di anabolizzanti ormonali negli alimenti di origine animale. In: *Atti del Congresso nazionale dell'Ordine dei Biologi « Alimentazione, nutrizione e salute pubblica »*. Roma, 12-13 febbraio 1993. p. 185-191.
- Orefice, L., Di Pasquale, S., Croci, L., Stacchini, A. (1994). DNA hybridization test for detection of Salmonella in frozen meat products. *Microbiol. Aliments Nutr.*, 12: 407-411.