

stessa finalità, in aggiunta a quella della attenta verifica dell'attività di ricerca avviata. Nel caso di SP 4 (Stress) una riunione ha assunto la dimensione di vero e proprio Convegno scientifico .

ciò è anche avvenuto per la riunione del Sottoprogetto 1 - Alimentazione "La malnutrizione: ricerca e valutazione clinica" (il Convegno ha prodotto anche ad un volume di Atti) e per la riunione, sempre del Sottoprogetto 4 - Stress, "Stress, management e complessità - quadro di riferimento, ipotesi e metodologie per le indagini empiriche". Sempre nell'ambito del Sottoprogetto Stress, è da ricordare il Convegno "Linguaggio e sordità - La televisione per i sordi". È certamente da sottolineare che due SP in settori "nuovi" rispetto alle tematiche dei PP.FF., Alimentazione e Stress, siano stati i più attivi nella realizzazione di Convegni scientifici.

Particolare attenzione è stata rivolta nel primo semestre di attività alla corretta descrizione degli Oggetti e prodotti previsti, così da poter via via predisporre il necessario trasferimento in itinere all'utenza interessata.

In particolare, è iniziata la realizzazione dell'Archivio computerizzato delle pubblicazioni del PF, consultabile per Autori e per parole chiavi nonché il Catalogo preliminare degli Oggetti e prodotti attesi, con l'indicazione degli stadi intermedi previsti, così da dare attuazione a quei "quadri-obiettivo di coordinamento temporale tra le attività svolte ed i prodotti attesi" previste nelle raccomandazioni della Delibera CIPE di approvazione del PF.

È in corso di definizione il coinvolgimento industriale (farmaceutico e non) da parte di quanti avevano ufficialmente assicurato la propria disponibilità ad attivare strumenti integrativi. Ciò in accordo alla delibera del CIPE, che raccomanda di ricercare il coinvolgimento degli utilizzatori finali, anche mediante apporti finanziari e

operativi di carattere integrativo.

Lo stato dei lavori può considerarsi soddisfacente, anche se è evidente un diverso impegno iniziale, una variabile integrazione, ed un avvio più spedito per quelle unità che si muoveranno già da tempo nell'ambito delle tematiche previste dagli obiettivi.

Con riferimento ai singoli Sottoprogetti, sono state svolte le seguenti attività e i conseguiti i seguenti risultati.

Sottoprogetto 1. Linee di ricerca:

- Tecnologia alimentare e nutrizione;
- Abitudini alimentari e stato di salute;
- Indagini sui consumatori di alcool in Italia;
- Fibre alimentari; Alimentazione e patologia;
- Obesità.

Tecnologia Alimentare e Nutrizione: si sta studiando la capacità saziante e gli effetti metabolici di uno degli alimenti più tipici della "Dieta Mediterranea", il fagiolo, sottoposto a diversi processi di coltura, tradizionale ed industriale (sterilizzazione in contenitori di plastica) e di trasformazione (fioccatatura e macinazione).

Abitudini Alimentari e Salute. Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato di nutrizione: si sono preparati questionari di frequenza a lettura ottica sulle abitudini alimentari che sono in corso di convalida rispetto a metodi di riferimento. Inoltre sono in corso di valutazione metodi semplici per la determinazione nella saliva e nel siero di sangue di alcuni indici dello stato di nutrizione quali Zinco, Magnesio, Selenio e Cromo.

Consumatori di alcool: si è lavorato alla messa a punto degli strumenti necessari per le indagini. In particolare si è identificato le coorti di individui da studiare, iniziato a convalidare alcuni questionari sul consumo di alcool, messo a punto nuove metodiche per la

valutazione dello stato di nutrizione in relazione al consumo di alcool, identificato e convalidato nuovi metodi per la valutazione delle differenti patologie alcool correlate. Uno dei risultati più nuovi sembra essere quello secondo cui quantità moderate di vino avrebbero un potente effetto antiossidante indipendentemente dalla quantità di etanolo. Ancora non è chiaro a quale altro componente quest'interessante effetto possa essere dovuto.

Benefici/Rischi di Glucidi complessi e Fibre: si è messo a punto metodi nuovi ed importanti per: 1) quantificazione degli acidi biliari fecali; 2) estrazione di sostanze mutagene dal materiale fecale; 3) valutazione dell'attività proliferativa della mucosa intestinale; 4) prelievo e conservazione di materiale fecale su cui studiare diverse specie batteriche; 5) valutazione della digeribilità dell'amido in vitro e valutazione nei diversi alimenti delle frazioni di amido resistente alla digestione con amilasi pancreatica; 6) dosaggio delle fibre, dell'amido e dei grassi nelle feci.

I primi risultati ottenuti sia in animali da esperimento che nell'uomo dimostrano che: 1) la dieta ricca di amido potrebbe avere un effetto protettivo anticancerogeno; 2) un altro tra gli alimenti più tipici della nostra tradizione alimentare -gli gnocchi- ha un basso indice glicemico; 3) il rapporto tra fibre e carboidrati di un pasto è importante nel determinare l'effetto metabolico delle fibre.

Alimentazione e Patologie: l'attività è stata dedicata: a) all'identificazione dei gruppi di pazienti da studiare (donne in gravidanza per la valutazione dell'incidenza di colelitiasi; nefropatici in dialisi peritoneale ed emodialisi per valutarne lo stato di nutrizione; bambini affetti da fenilchetonuria ed ipercolesterolemia familiare; pazienti con insufficienza renale cronica, non dializzati, nei quali si è iniziato lo

studio del metabolismo muscolare degli amino-acidi); b) alla validazione degli strumenti per la valutazione dello stato di nutrizione e per gli interventi dietetici.

Obesità da Iperalimentazione: si sono standardizzate e convalidate numerose metodiche, si sono individuati i gruppi da studiare (pazienti obesi, pre-obesi, bambini ed adolescenti) e si è infine riusciti a predisporre colture continue di linee cellulari derivate da linfociti di soggetti obesi e normopeso trasformati mediante virus di Epstein-Barr.

Sottoprogetto 2. Linee di ricerca:

- Rischio tossicologico da pesticidi. Impatto ambientale;
- Metodologie tossicologiche relative ai pesticidi;
- Allergopatie e ambiente;
- Ambienti e patologia bronco-polmonare;
- Fattori climatico-ambientali e reumoartropatie;
- Traumi acustici.

Ambiente e pesticidi: le ricerche seguono prevalentemente tematiche che hanno lo scopo di meglio individuare i meccanismi molecolari e cellulari responsabili degli effetti citotossici e talora neoplastici di alcuni pesticidi puntualizzando soprattutto gli eventuali rapporti struttura/azione responsabili della loro attività biologica e quindi della loro eventuale azione ecotossicologica. I prodotti riguardano la possibilità di avere standard per la valutazione della tossicità da pesticidi, informazioni per le banche dati di interesse tossicologico ed ecotossicologico, metodiche analitiche standardizzate, protocolli di sperimentazione.

Metodologie tossicologiche: messa a punto di metodologie adatte ad una valutazione efficace e precoce dei danni che si sviluppano in individui di comunità in seguito ad esposizioni per lungo tempo a basse dosi di pesticidi, la possibile estrapolazione all'uomo dei dati sperimentali ottenuti "in vitro" e "in vivo", la messa a punto di indici di

esposizione a pesticidi di individui a rischio, o infine la messa a punto di metodologie di biologia molecolare a datte alla individuazione di danni biologici precoci. Alcune ricerche riguardano la evidenza della presenza di sostanze ad attività pesticida nei vari residui alimentari e in alcuni liquidi biologici sia umani che animali. Tali premesse sono perfettamente in accordo con il programma presentato che propone l'accertamento della possibilità di un danno secondario alla presenza di pe sticidi negli animali in miscele diverse e la successiva evidenza dell'attività genotossica e tossica delle miscele stesse. Le ricerche, interessanti soprattutto per quanto riguarda la loro ricaduta nel campo della prevenzione e della terapia umana, riguardano anche la messa a punto di metodologie atte ad evidenziare l'avvenuta contaminazione dei soggetti venuti in contatto con so stanze ad attività pesticida e lo studio sperimentale e clinico sugli effetti a livello del sistema nervoso indotti da determinate classi di pesticidi. In teressante a questo riguardo anche la probabile messa a punto di sostanze ad attività protettiva. Si vogliono, inoltre, evidenziare le modificazioni molecolari tossiche che a livello epatico possono comparire in seguito ad un trattamento con alcuni derivati alogenati, alifatici ed aromatici, quali ad esempio alcuni pesticidi. È interessante sottolineare che fra i meccanismi attraverso i quali i pesticidi alogenati inducono tossicità è presente lo stress ossidativo, osservazione che permette la possibile messa a punto di antidoti a capacità antiossidante e citoprotettiva. Si sta procedendo alla messa a punto di parametri di esposizione professionale ai diversi pesticidi. La ricerca è svolta su diverse classi di pesticidi (fungicidi e erbicidi) con esposizione sia in ambiente aperto che in ambiente chiuso. Si sta determinando anche la citotossicità di alcuni pesticidi a livello di epatociti isolati, paragonando la trasferibilità di questi dati di

citossicità tra l'epatocita di ratto e quello umano.

Uno scopo è quello di identificare la validità e l'applicabilità della ricerca degli addotti dei fitofarmaci all'emoglobina umana o al DNA degli epatociti quale indice biologico di esposizione e di danno precoce in popolazioni esposte a fitofarmaci. La ricerca vuole inoltre mettere in luce una metodologia cromatografica per la separazione e il dosaggio della etilentiourea (ETU) e della propilentiourea (PTU); individuare dei parametri genotossici che siano evidenza di esposizione a pesticidi e a questo scopo sono state condotte delle indagini sperimentali mediante trattamento cronico ed acuto con un erbicida ureico, il Linuron. Questi trattamenti sono stati condotti nel ratto e sono stati studiati i vari indicatori di effetti sia funzionali che patologici. Per quanto riguarda l'altro aspetto della ricerca che è quello dell'eventuale possibilità di un sinergismo di attività genotossica da parte di miscele di pesticidi il test dello scambio tra cromatidi fratelli in linfociti umani ha messo in evidenza che alcuni pesticidi da soli non hanno alcun effetto mentre in combinazione evidenziano un aumento significativo degli scambi con una chiara indicazione di effetto sinergico della miscela. Si sono messi in luce dei dati estremamente interessanti sulla attività genotossica di alcuni pesticidi e soprattutto sulla capacità di alcuni pesticidi di inserirsi nelle funzioni monoossigenasiche del fegato dell'animale da esperimento inibendo alcuni isoenzimi del citocromo P450. è stato preso in considerazione anche il tallio e il suo meccanismo di tossicità a livello dell'apparato riproduttivo maschile con la messa in luce di interessanti interazioni a livello di secrezione del lattato e del piruvato da parte delle cellule del Sertoli.

Allergopatie e Ambiente: si è condotto una ricerca di tipo epidemiologico su un campione di popolazione omogenea

della scuola dell'obbligo. Le osservazioni condotte da personale specializzato tramite la registrazione su una scheda comune hanno portato rilevamenti epidemiologici sia sulla malattia allergica in generale che sulla presenza di malattie respiratorie non infettive. È stata condotta anche una ricerca più mirata su un gruppo di operatori agricoli affetti da una sindrome respiratoria cutanea allergosimile correlata all'attività lavorativa e di difficile identificazione eziologica: probabile responsabile di questa sindrome è un acaro presente sia in campo aperto che in serra.

Altre ricerche sono tese nel loro insieme ad evidenziare e raccogliere notizie su quella che può essere la patogenesi dell'asma con lo studio di tutte le eventuali interazioni legate all'ambiente in generale, circadianità del rilascio di LTE_4 negli asmatici, oppure nell'ambiente polmonare in senso stretto anche a livello cellulare.

Si stanno studiando alcuni aspetti molecolari a livello di cellule linfocitarie e non nei momenti di patologia sia allergica che di tipo flogistico che riguardano l'espressione in membrana dell'alfa 1 glicoproteina acida (A1S) su differenti popolazioni linfocitarie ma anche su popolazioni cellulari di altre linee. Si sono risolte, inoltre, alcune problematiche tecniche nella purificazione degli allergeni ottenibili dalla *Parietaria judaica* e attualmente si può procedere alla estrazione di sufficienti quantità di allergene puro da usare per studi immunochimici mediante tecniche di DNA ricombinante.

Si è purificato il mRNA si è preparato il cDNA clonato nel vettore di espressione xgt11 ottenendo tre differenti librerie di circa 500.000 fagi ricombinati per libreria: attualmente si sta mettendo a punto un sistema per l'identificazione in questa libreria dei cloni che esprimono gli allergeni. Si stanno chiarendo, anche, i meccanismi interattivi fra interleuchine e citochine quali fattori di

rischio individuale di malattie IgE-mediate: è stato messo a punto un protocollo di analisi clonale di secrezione di citochine da parte dei linfociti T che fra l'altro ha permesso di mettere in evidenza a livello della congiuntivite di tipo allergico un caratteristico accumulo di linfociti T helper Th2 che producono IL-4 ma non interferone-gamma. Inoltre è stato definito un protocollo di induzione "in vitro" di cloni T umani antigeni specifici con profilo (Th1 o Th2) per quanto riguarda la secrezione delle citochine ed è interessante notare come la espansione preferenziale di cloni T dei due tipi diversi dipenda dalla natura degli stimoli che possono essere allergeni, antigeni batterici o antigeni parassitari. Alcune ricerche hanno come principale scopo quello del monitoraggio epidemiologico con caratterizzazione allergenica di manifestazioni allergiche, quali ad esempio diverse situazioni di pollinosi, in popolazioni omogenee. La ricerca ha portato all'inquadramento della pollinosi da olivo e delle sue caratteristiche epidemiologiche con monitoraggio della immunoterapia allergenica "in vivo" ed "in vitro". Oltre a questa situazione è stata studiata in analoga maniera anche la pollinosi da Parietaria .

Ambiente e Patologia Polmonare: per la definizione di metodiche di tipo epidemiologico per la identificazione e la valutazione di aeroinquinanti responsabili di broncopneumopatie, si sta procedendo all'arruolamento di un gruppo di 459 soggetti per l'avvio di uno studio epidemiologico sul rischio di affezioni respiratorie in Comuni altamente industrializzati. Il gruppo suddiviso in 315 maschi e 144 femmine ha risposto a un questionario che ha permesso di distribuire i soggetti in diverse categorie che comprendono l'abitudine al fumo, la sedentarietà, la sede di abitazione e delle eventuali particolari situazioni alle quali i soggetti vengono esposti. Si sono avuti risultati per quanto riguarda il comportamento nella produzione di alcune citochine

(TNFgamma, IFN) da parte di macrofagi alveolari e peritoneali con modificazioni in questo comportamento ad opera del fumo passivo di sigaretta somministrato a ratti in adatte camere di esposizione. Interessante anche lo studio condotto sulla patogenesi della iperreattività bronchiale in particolare nell'asma da isocianati con relazioni anatomopatologiche ed immunologiche fra l'aspetto tracheobronchiale e aumento di linfociti che esprimono il IL-2 recettore. Il lavoro epidemiologico programmato con analisi sui dati ottenuti da numerosissimi soggetti sulla base della risposta ad un questionario standardizzato, delle prove di funzione respiratoria e del test di stimolazione bronchiale aspecifica è stato portato avanti allargando la propria finalità di ricerca compiendo degli studi epidemiologici su un campione di 297 lavoratori esposti a fattori di rischio professionale nell'industria del mobile con lo scopo di analizzare lo sviluppo di eventuali broncopneumopatie ostruttive. Si sono svolte ricerche di tipo epidemiologico sull'incidenza della BPCO mediante la raccolta di dati clinico anamnestici e funzionali relativo a un campione rappresentativo della popolazione generale residente in un comune della Lombardia con la completa codifica di tutti i dati raccolti sul campo. Si è iniziato inoltre uno studio relativo alla valutazione della prevalenza delle malattie respiratorie, con particolare attenzione all'asma bronchiale. È stato estratto un campione di 3000 soggetti, 1500 maschi 1500 femmine, con una lista di riserva di 500 soggetti che fanno parte dell'area urbana di Pavia ma anche di un'area aggregata semiurbana e un'area aggregata semirurale. Dal campione estratto 2000 soggetti vengono studiati mediante la raccolta a domicilio di dati anamnestici secondo una scheda elaborata nell'ambito dell'U.O. ed altri 1000 estratti in modo casuale verranno sottoposti oltre al questionario a esami funzionali respiratori ed allergologici. Si stanno realizzando strutture adatte a

permettere l'esposizione degli animali da esperimento ad atmosfere controllate e arricchite con inquinanti atmosferici, e biochimiche atte a valutare il danno polmonare acuto. Questo secondo aspetto è stato portato avanti con dei trattamenti i.p. con sostanze ad attività tossica mirata a livello polmonare, quale ad esempio il Paraquat, e poi al controllo delle modificazioni di quelle componenti biochimiche polmonari che sono espressione di un danno a livello del tessuto stesso.

È stato fatto un censimento delle emissioni di aeroinquinanti in zone di tipo industriale valutando i parametri più comuni di inquinamento aereo e con la successiva elaborazione statistica ha identificato le eventuali zone a maggior rischio di esposizione a sostanze nocive per l'apparato respiratorio. Si è quindi individuata la popolazione obiettivo composta da bambini di 8 - 10 anni che frequentano la scuola dell'obbligo sulla quale procedere con uno studio sulla prevalenza delle patologie respiratorie e croniche. È stato elaborato un questionario a risposte multiple che sarà la base per una ricerca epidemiologica dell'anno scolastico 1991/92. È stato anche elaborato un secondo questionario secondo le indicazioni di protocolli OMS per la raccolta di informazioni anamnestiche su pregresse manifestazioni di patologie respiratorie.

• Molte osservazioni sulla patogenesi multifattoriale dell'iperreattività bronchiale illustrando il ruolo estremamente importante che gioca il GABA nell'inibire la reazione anafilattica a livello della trachea prelevata da animali sensibilizzati con ovoalbumina. Questa inibizione è ottenibile con dei farmaci che sono degli antagonisti del GABA B, ma non del GABA A. Gli studi su organi isolati, come appunto lo studio sulla trachea, hanno permesso anche di evidenziare come sia essenziale per l'effetto inibitorio del GABA l'integrità dell'epitelio e la funzionalità delle cicloossigenasi. La definizione di metodiche per indagare le

influenze delle condizioni ambientali su parametri biologici che risultino alterate nelle malattie reumatiche ha permesso di iniziare uno studio epidemiologico familiare sulla presenza di autoanticorpi nei parenti di pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Le ricerche hanno valutato gli effetti di particolari condizioni microclimatiche o di ambienti termali sull'aspetto clinico di alcune forme di osteoporosi e sul metabolismo osseo. Sono stati anche avviati degli studi sul metabolismo delle purine indagando sul pool intracellulare dei nucleotidi e sulla loro cinetica in linfociti di soggetti sani e di pazienti affetti da artrite reumatoide.

Inoltre è in fase avanzata una ricerca automatica computerizzata per lo studio dell'adattamento uditivo in funzione della messa a punto della ricerca sulla faticabilità uditiva come mezzo predittivo per lo studio della suscettibilità al danno da rumore. Uno degli aspetti positivi della ricerca riguarda l'ideazione e costruzione di un braccio meccanico per l'indicazione spaziale della provenienza soggettiva della sensazione sonora durante diverse presentazioni del suono più o meno bilanciato.

Sottoprogetto 3. Linee di ricerca:

- Meccanismi di patogenicità;
- Infezioni nell'ospite immunocompromesso e farmaci immunomodulanti;
- Infezioni latenti e persistenti;
- Farmaci antimicrobici ed antivirali;
- Meccanismi di resistenza alle infezioni, Meccanismi di trasmissione ambientale della infezione.

Meccanismi di Patogenicità: si sono individuate e caratterizzate attività proteasiche contro IgA umane in ceppi di *B. fragilis* e preparate libraries di DNA per il clonaggio genico. è stato studiato il ruolo degli acidi grassi a breve catena prodotti da anaerobi sulle interazioni tra specie della

flora microbica intestinale. è stata valutata l'attendibilità di un nuovo sistema di identificazione dei batteri anaerobi. Si è studiata la via di biosintesi del platelet-activating factor (PAF) e l'azione inibente di due peptidi sintetici. è stato sintetizzato un peptide inibente privo di metionina capace di resistere all'ossidazione. Sono stati valutati i livelli sierici di TFN in trapiantati di rene che sembrano essere correlati con la presenza di infezioni o di rigetto. è stata sviluppata anche una tecnica per la misurazione di PAF nei liquidi biologici. Si sono raccolti ceppi di batteri anaerobi patogeni stretti o occasionali e si sono messi a punto i metodi di coltivazione e di identificazione. Sono stati anche studiati i metodi per l'estrazione del DNA. Si sono analizzati, in un modello in vivo, gli effetti della somministrazione intracerebrale e periferica dell'IL-1 sull'induzione dell'IL-6 e della risposta febbrile. Sono stati studiati i neurotrasmettitori e le vie neuronali coinvolte attraverso l'analisi dell'interazione di varie sostanze con IL-1. Si è dimostrato che nh l'asse ipotalamo-ipofisario-surrene, nh le prostaglandine, nh MSH sono coinvolti in questa attività di IL-1; solo gli oppiacei endogeni possono essere coinvolti nell'induzione di IL-6 da parte di IL-1. Sono state isolate alcune proteine di membrana da ceppi di *Salmonella*, *Legionella* e *Campylobacter* e ne è stata controllato il grado di purificazione mediante SDS-PAGE.

Si è condotto uno studio nella provincia di Siena sulla prevalenza di anticorpi contro l'Ag capsulare di ***Haemophilus influenzae*** tipo b nelle varie classi di età. La positività passa progressivamente dal 5% a 6 mesi di vita fino a oltre il 90% dopo i 7 anni. Questi dati indicano l'opportunità di procedere alla vaccinazione fino dai primi mesi di vita. In vitro le tossine A e B di ***C. difficile*** inducono alterazioni citoscheletriche nelle cellule sensibili che si manifestano con la formazione di protrusioni. I ceppi

di elettroferotipo 2 che sono i più frequentemente isolati dai casi patologici posseggono strutture simil-capsulari. è stato identificato il sito di interazione di HBV con i recettori degli epatociti e con le cellule mononucleate del sangue periferico. è stata studiata la cinetica degli Ac anti-preS1 e -preS2 nell'infezione acuta da HBV e nei soggetti vaccinati. è stato concluso uno studio della terapia con IFN nell'epatite cronica B. Il gene codificante la proteina 35KD di *M. tuberculosis* è stato clonato e sequenziato: risulta comprendere 927 basi. Sulla base della sequenza sono stati prodotti polipeptidi. Sono inoltre state sintetizzate due coppie di primer per l'amplificazione tramite PCR di frammenti di 710 e di 210 paia di basi. è stata ottenuta una sonda di DNA per la diagnosi di infezione da *Trichomonas vaginalis*. è stata purificata e caratterizzata una funzione mannoproteica antigenica di *C. albicans* costituita da varie specie molecolari ed è stato dimostrato che essa rappresenta un componente superficiale del fungo. Questo componente media il riconoscimento antigenico da parte di linfociti T e svolge una forte azione adiuvante in vitro e in vivo. Sono stati preparati 2 anticorpi monoclonali che riconoscono componenti molecolari diversi di tale frazione. Con questi mAb è stata studiata la secrezione della mannanoproteina da parte del fungo. Si è studiato e caratterizzato una nuova beta-lattamasi prodotta da *M. fortuitum* e, attraverso la costituzione per mutagenesi di un pannello di ceppi resistenti si è dimostrata l'importanza della produzione di betalattamasi nella tipica insensibilità dei micobatteri alle penicilline e cefalosporine. Attraverso lo studio dei pattern elettroforetici, si è individuato un nuovo pool genico di *Trichinella spiralis* denominato T8. L'analisi del DNA ha permesso di individuare un frammento altamente specifico del gruppo genico T3 in grado di riconoscere degli isolati T3. Questo frammento di DNA rappresenta la prima sonda ottenuta per questo pool genico. è

stata evidenziata anche l'introduzione accidentale in Italia di *T. spiralis* in due episodi epidemici. Sono state preparate librerie di *N. gonorrhoeae* in vettori plasmidici e fagici. Mediante Western blotting sono stati isolati 6 cloni ri combinanti esprimenti proteine di *Neisseria* di peso molecolare 29 -70 KD. È stato caratterizzato e sequenziato un gene di *Neisseria* che esprime la proteina periplasmatica p29 di notevole importanza fisiologica.

Infezione nell'ospite immunocompresso: si sono effettuate determinazioni quantitative con metodiche standard della flora batterica intestinale in pazienti sottoposti a chirurgia intestinale. Si è determinato che il trattamento antibiotico colpisce prevalentemente la flora anaerobica che tuttavia si ricostituisce in breve tempo. La valutazione della prevalenza di episodi febbrili a presunta o accertata eziologia infettiva in 63 casi di pazienti pediatrici con forme neoplastiche ha prodotto solo nel 30% dei casi l'isolamento dell'agente infettante. Si sono prodotti anticorpi monoclonali neutralizzanti tossine killer ad ampio spettro antimicrobico con i quali sono stati vaccinati dei topi singenici. È stata determinata l'efficacia protettiva contro *Candida albicans* degli anticorpi antiidiotipo mimanti l'azione della tossina killer. Il titolo di tali anticorpi è stato determinato nel tempo e ne è stata studiata l'attività antibiotica dopo purificazione. È stata studiata l'efficacia dell'associazione IFN-alfa e timopentina nella profilassi della riattivazione dell'epatite B dimostrando anche l'importanza della funzione citotossica monocitaria e NK nel controllo dell'infezione da HBV. Si è studiato, inoltre, sostanze capaci di interferire con l'adsorbimento di alcuni enterovirus e del virus Sindbis. Si è anche dimostrato l'effetto inibente della desferriossamina sulla moltiplicazione del virus della stomatite vescicolare. Sono stati anche caratterizzati inibitori sierici naturali attivi

contro i rotavirus e identificati antigeni parietali di E. coli che inducono una risposta protettiva di tipo anticorpale. è stata effettuata una valutazione critica dei chemioterapici indicati nella terapia delle infezioni batteriche del cirrotico e uno studio della farmacocinetica di sulbactam-ampicillina in cirrotici. Completato uno studio multicentrico italiano sulla storia naturale dell'epatite cronica da HBV. Da animali infettati con C. albicans sono stati isolati linfociti L3T4+ che mediano la risposta di ipersensibilità ritardata verso tale microorganismi. In un modello sperimentale in vivo è stato dimostrato che tali linfociti trasferiscono la reazione DTH producendo una serie di citochine che, attivando i macrofagi, hanno un ruolo importante nella resistenza all'infezione sistemica da C. albicans. In modelli sperimentali murini di immunodepressione da tumori trapiantabili verranno studiati gli effetti di agenti infettivi. In un modello di immunodepressione farmacologica da ciclofosfamide si è studiato l'andamento dell'infezione da virus influenzale. è stato messo a punto un modello di immunoterapia rappresentato dall'uso combinato di timosina alfa 1 che potenzia la risposta a IL-2 da parte di cellule citotossiche.

Infezioni latenti e persistenti: si è identificato un caso di paraparesi spastica positivo per HTVL-I e il virus è in corso di isolamento e caratterizzazione. Sono stati preparati programmi di calcolo per analizzare l'omologia di sequenza tra proteine antigeniche. Tali programmi sono stati utilizzati per esaminare omologie tra gp160 di HIV e prodotti MHC identificando un peptide che presenta 8 residui identici su 13 condivisi tra sito di fusione di gp41 e catena beta di DR. Sono stati anche sviluppati programmi per analizzare gli epitopi T della proteina 35KD di *M. tuberculosis* e di proteine di HIV. Due peptidi sono stati utilizzati per l'attivazione di cloni linfocitari. Per questi programmi è in

corso una richiesta di brevetto. è stata anche valutata la positività per i marker sierologici dell'epatite C. Si è dimostrata l'importanza di HCV nel determinare l'evoluzione in cirrosi dell'epatopatia alcolica. Inoltre, è stata studiata l'efficacia del trattamento con IFN-alfa nell'epatite cronica anti-HCV positiva: il trattamento a dosi medie è efficace in oltre il 50% dei casi, la presenza di cirrosi e di marcatori anticorpali di infezione da HBV rappresentano dei fattori prognostici negativi ai fini dell'efficacia del trattamento.

Si è rilevato che l'infezione da HIV nelle cellule linfo-emopoietiche aumenta l'attività ADP-ribosilante e si ritiene che tale incremento sia legato al danneggiamento del DNA; le cellule midollari infette, inoltre, producono ridotte quantità di GM-CSF, una citochina responsabile della proliferazione e differenziazione dei granulociti e dei macrofagi. Si è anche osservato che il virus può infettare cellule dell'endotelio vascolare coltivate in vitro. Nel corso del primo anno si sono messi a punto metodi per il dosaggio dell'attività ADP ribosilante all'interno delle cellule e di alcune citochine nel sangue periferico e in terreni di coltura. Analizzando un modello di infezione persistente di cellule linfoidi umane con virus Cocksackie di gruppo B si è dimostrato che l'infezione è ristretta a una piccola percentuale delle cellule.

Farmaci antimicrobici e antivirali: sono stati isolati circa 800 ceppi di enterococchi da materiali patologici e caratterizzati per la resistenza alla penicillina e agli aminoglicosidi. La massima incidenza di resistenza si è avuta tra i ceppi isolati da emocolture. La specie più frequentemente resistente è apparsa *E. faecalis*. Sono in corso prove di coniugazione per evidenziare la trasferibilità di queste resistenze. è stato impostato e sottoposto a prove un programma preliminare per la valutazione computerizzata della farmacoresistenza batterica che dovrà fornire