

indicazioni per la terapia mirata ed empirica delle infezioni batteriche. È in fase avanzata la messa a punto di un nuovo metodo per misurare l'attività battericida in condizioni che simulano la situazione in vivo ed utilizzando grossi inoculi batterici. È stato inoltre studiato il meccanismo d'azione di un nuovo farmaco (daptomicina) che agisce a livello della parete con un meccanismo apparentemente diverso da quello dei farmaci già noti. In uno studio multicentrico sulla farmacoresistenza degli enterococchi, che rappresentano l'8% dei batteri isolati in ambito clinico, si è rilevato che la resistenza all'ampicillina è aumentata dal 1984 (dall'1 all'8%). Sono state saggiate combinazioni di farmaci per individuare effetti sinergici e per conoscere la capacità di indurre un effetto post-antibiotico.

Sono stati isolati tre serie di ceppi isogenici derivati da *E. cloacae*, *P. rettgeri* e *S. marcescens* ognuna comprendente, oltre al ceppo parentale, una variante resistente ai carbapenemici, una a cefalosporine e monobattamici e un revertante dal fenotipo carbapenemico-resistente a quello sensibile. È stata studiata l'attività beta-lattamasica presente nei ceppi e si è determinato che tale attività è importante, ma non sufficiente, a determinare resistenza ai carbapenemici. Vi è solo debole relazione tra sensibilità ai carbapenemici e alle cefalosporine. È stata studiata l'azione molecolare delle prostaglandine antivirali A e J dimostrando che tali composti causano un doppio blocco della replicazione del virus della stomatite vescicolare in cellule di scimmia che consiste nell'inibizione della sintesi proteica virale e nell'interferenza con la maturazione e trasporto della glicoproteina virale G. L'attività è associata all'induzione di heat-shock proteins. Altre indagini hanno riguardato l'azione di sostanze antivirali sulle prime fasi dell'infezione da EBV. Si è inoltre dimostrato che la PCR

rappresenta un metodo di estrema specificità e sensibilità per la diagnostica molecolare dell'infezione da HBV. Sono stati anche effettuati studi su tipizzazione di *Yersinia*. Una collezione di ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti sono stati caratterizzati biochimicamente, per mezzo della microscopia elettronica e sulla base della produzione di beta-lattamasi. Si è valutato l'effetto delle condizioni ambientali e di coltivazione sui livelli basali di meticillino-resistenza. I ceppi a bassa resistenza (borderline) non hanno mai dimostrato nè il fenomeno della eteroresistenza nè quello della multiresistenza. La loro resistenza è dovuta alla produzione di beta-lattamasi e questa attività enzimatica è risultata inibibile da ac. clavulanico e sulbactam. Questi ceppi "borderline" sono caratterizzati anche dalla perdita della PBP-2a che rappresenta il marcatore principale della resistenza intrinseca. È in corso la messa a punto di un sistema di screening per l'identificazione microorganismi ambientali produttori di attività antivirali. È stata analizzata l'attività antivirale del lisozima e di altri enzimi litici derivati da enterococchi e streptococchi orali. È stata analizzata l'attività antivirale di flavonoidi naturali e di sintesi e di alcuni derivati triterpenici.

Meccanismi di resistenza alle infezioni: è stato clonato il recettore per l'IFN-gamma murino ed inserito in cellule umane mediante vettori di espressione. Sebbene l'espressione del recettore consenta il legame di IFN-gamma, la trasduzione del segnale non si verifica. Sono stati anche caratterizzati alcuni fattori nucleari responsabili dell'attivazione trascrizionale dei geni IFN- inducibili e si è dimostrato che l'RNA a doppio filamento dei picornavirus (intermedio replicativo) lega direttamente l'enzima oligo-A-sintetasi coinvolto nell'azione antivirale e antiproliferativa degli IFN.

Meccanismi di trasmissione ambientale della infezione:

è stato effettuato un ampio screening di donatori di sangue per la prevalenza di anti-HCV. Sono stati confrontati 2 test commerciali per la ricerca di Ac. Prosegue il follow-up dei familiari nei donatori HCV-positivi ed è in corso uno studio della trasmissione sessuale del virus. Con metodi di amplificazione genica è stata messa in evidenza la presenza di HAV in 10/15 campioni di acqua prelevati dal Tevere. Sono stati utilizzati primer specifici per la regione genomica 2b. Nell'ambito della regione 2b non si sono riscontrate differenze tra un ceppo di laboratorio ed i genomi amplificati ottenuti dall'ambiente. È stato iniziato un programma di follow up di soggetti vaccinati con un prodotto commerciale. Si sta effettuando un campionamento in ambienti ospedalieri per l'isolamento di Legionella. Sono stati isolati 4 ceppi.

Sottoprogetto 4. Linee di ricerca:

- Identificazione dei correlati biologici e neuropsicofisiologici dei fattori di stress;
- Risposte da stress;
- Stress e vita quotidiana;
- Stress e lavoro;
- Dolore cronico non maligno.

Identificazione dei correlati biologici e neuropsicofisiologici dei fattori di stress: si sono ottenuti importanti risultati sul ruolo che il N.G.F. svolge - nei roditori - quale modulatore di risposte neurocomportamentali, neuroendocrine e neuroimmunitarie ottenute in modelli originali di stress, psicosociali e non, che saranno ulteriormente perfezionati e consentiranno sia di approfondire gli effetti del N.G.F. nello stress, sia di studiare il ruolo degli ormoni corticosteroidi nella sintesi del N.G.F. durante lo sviluppo ontogenetico sia di definire la specificità di correlazioni tra stress psicosociali e N.G.F. Si sono studiati, nel ratto, gli effetti indotti da stress di vario genere sulla trasmissione gabaergica e l'influenza di

farmaci gabainibitori e dell'etanolo su questi fenomeni. Si è messo a punto una metodologia raffinata per la misurazione dell'attività Proteino Chinasica C. in piccole quantità di tessuto, in vista di ricerche relative alle amnesie. La valutazione di "correlati neuroendocrini, neurofisiologici e neuropsicologici di schizofrenici e loro familiari", ha permesso di definire modelli di stress, scale di valutazione del danno cerebrale minimo e dell'impegno emotivo suscitato dalla malattia dissociativa nel parentado. Si sta realizzando una tecnica per la micro dialisi cerebrale in vivo ed in vitro nel ratto; si è approfondito il ruolo svolto dalla serotonina in rapporto agli attacchi di panico, analizzando gli effetti indotti da fluoxetina, si è studiato il ruolo del DBI sulla mediazione gabaergica in corso di stress da rumore, sia a livello cerebrale che surrenale. Lo studio del sistema oppioide e dell'asse tiroideo nello stress, ha permesso di elaborare metodiche di sintesi di neuropeptidi endorfinici. Si sono messi a punto protocolli originali per l'analisi dell'attenzione distribuita e focalizzata.

Risposte da stress: per lo studio del "disadattamento come fattore di rischio cardiovascolare" si è validato un questionario internazionale per la situazione italiana ed è già avviata una indagine sui fattori di rischio psicologici e fisici in oltre 500 soggetti in adesione al progetto MONICA dell'O.M.S. Sono completati protocolli sperimentali per la induzione di stress nutrizionali, per la misura di parametri neurobiologici e per il monitoraggio dello sviluppo del sistema nervoso in ratti sottoposti a situazioni di stress. Per lo studio degli effetti somatomotori, viscerali e psicologici di stress emotivi in soggetti normali ed in pazienti affetti da malattie neurologiche che colpiscono elettivamente sistemi neurali coinvolti dalle emozioni, sono stati validati, per la popolazione italiana giovanile, questionari statunitensi per la evocazione di vissuti

emozionali. Si è definito il pattern normale di beta-endorfine, V.I.P. e C.C.K. in cellule circolanti del sistema immunitario B per approfondire gli effetti di farmaci e di stress. Per lo studio delle alterazioni della funzione linfocitaria indotta da stress, sono stati messi a punto test citofluorimetrici per la determinazione dell'attività litica di sottopopolazioni linfocitarie legate a cellule bersaglio.

Stress e vita quotidiana: messa a punto di un protocollo per la valutazione del ruolo che fattori familiari ed ambientali stressanti svolgono nella patogenesi di ansia e depressione nei primi anni di vita; realizzazione di un protocollo di analisi per la valutazione del terreno neurovegetativo predisponente l'emicrania. Un grande impegno è posto in un modello educativo multimediale per bambini sordi: si è prodotto, raccolto e sistematizzato audiovisivi didattici e tradotto, validato e adattato alla popolazione italiana il questionario di Mc Devit e Larey. Sono in corso di realizzazione una banca dati video relativa alla ricerca e all'educazione dei sordi ed un prototipo di ambiente multimediale per l'istruzione dei bambini sordi. Per lo studio dello stress da amputazione degli arti inferiori, si è elaborato una cartella clinica computerizzata volta ad acquisire informazioni sull'ischemia critica che ci si propone di trattare mediante elettrostimolazione midollare. È stata effettuata un'analisi statistica sui suicidi valutandone le variazioni stagionali e le correlazioni con il sesso e la disoccupazione. Sono stati inoltre raccolti dati sull'uso di antidepressivi.

Stress e lavoro: viene studiato il ruolo di processi decisionali complessi come fattori di stress, si sta mettendo a punto un questionario sui "minor events" in ambito lavorativo. Si è prodotto una monografia su stress e lavoro in collaborazione con varie UU.OO. del Sottoprogetto 4 ed è in corso di definizione un questionario internazionale sui

modelli di management.

Si è definita una scheda per l'intervista ai soggetti con precarietà di lavoro; un software per la simulazione del comportamento di operatori di impianto complesso e per lo studio di errori umani in presenza di situazioni generanti stress e mediante l'uso di simulatori di volo, metodi di analisi degli errori compiuti dal pilota e modalità di comunicazione per la correzione degli stessi. È in via di allestimento un metodo di classificazione dei tipi di errore.

Dolore cronico non maligno: si sono realizzati test di induzioni della cefalea quali strumenti epidemiologici per la definizione del rischio cefalalgico che applicherà ad ampie casistiche cliniche proseguendo indagini già avanzate che riguardano anche gli effetti di farmaci; un protocollo metodologico per la dimostrazione immunoistochimica della proteina C-fos, il cui studio sarà applicato all'approfondimento della modulazione del dolore; un metodo radioimmunologico per la misurazione delle B-endorfine cerebrali e ne ha studiato le variazioni in rapporto a stress acustici ed in funzione della soglia nocicettiva.

Sottoprogetto 5. Linee di ricerca:

- Studio e terapia della sterilità;
- Pianificazione familiare;
- Tecnologie di riproduzione assistita.

Studio e terapia della sterilità: Meccanismi molecolari di sterilità su base genetica: è stata analizzata l'espressione del gene del recettore del Nerve Growth Factor (NGF-R) nel corso dello sviluppo fetale e postnatale del testicolo di topo. Poly A+ RNA isolato da testicoli di topo a vari stadi di sviluppo embrionale e postnatale e da testicoli e ovaie di topi adulti è stato separato mediante elettroforesi su gel di agarosio, trasferito su membrana e ibridizzato con il cDNA dell'NGF-R umano. Nelle gonadi embrionali maschili di 12.5 giorni è stata identificata una banda elettroforetica di

ibridazione corrispondente alla lunghezza dell'RNA dell'NGF-R. Lo stesso trascritto è stato evidenziato anche nei testicoli di embrioni di 15 e 18 giorni. Dopo la nascita questo mRNA continua ad essere presente ma in quantità ridotta. Di particolare interesse risulta inoltre la riduzione in lunghezza del trascritto osservata nei testicoli di animali prepuberi e adulti. Nell'ovaio adulto, il cDNA dell'NGF-R ibridizza con un trascritto identico per dimensione a quello presente nel testicolo fetale.

Meccanismi testicolari di regolazione della spermatogenesi: è stato affrontato lo studio dei meccanismi di regolazione della proliferazione delle cellule germinali maschili di mammifero, affinando l'uso di colture d'organo di testicolo di ratto prepubere. I risultati dimostrano che: 1) l'FSH è capace di mantenere il differenziamento delle cellule germinali presenti all'inizio della coltura fino allo stadio di spermatociti in pachitene; 2) l'FSH determinando un cambiamento della morfologia della cellula del Sertoli, mantiene l'organizzazione strutturale del tubulo seminifero per almeno 3 settimane in coltura; 3) il testosterone, le vitamine A, C, E, l'LH e il siero fetale di vitello non sono in grado di consentire lo sviluppo delle cellule germinali; 4) il siero (FCS) consente la progressione degli spermatogoni di tipo A fino al compartimento differenziativo (goni di tipo I e B), ma non la loro progressione nel compartimento meiotico; inoltre il FCS inibisce la progressione FSH dipendente degli spermatogoni a cellule meiotiche; 5) le cellule del Leydig sono funzionalmente attive, conservando la risposta alla stimolazione da LH in termini di produzione di testosterone: si può concludere che la coltura d'organo rappresenta un modello sperimentale adatto allo studio dei meccanismi di regolazione della proliferazione degli spermatogoni. In un altro studio sui meccanismi regolativi della gametogenesi nell'adulto, è stata purificata una fosfodiesterasi specifica

degli spermatidi di topo. L'enzima ha un peso di 45 KD ed un raggio di Stokes di 3.8 nm. I dati di cinetica enzimatica consentono di assegnare questa fosfodiesterasi al gruppo delle isoforme a bassa Km per il cAMP, calcio-calmodulina indipendenti, sensibili all'inibizione da imidazolinoni e insensibili all'inibizione da cAMP. Questa fosfodiesterasi, specifica della fase aploide della spermatogenesi sul topo appare direttamente coinvolta nella regolazione della gametogenesi.

Studio delle strutture peritubulari del testicolo: con la messa a punto di un metodo di purificazione cellulare mediante gradiente di Percoll e avendo a disposizione marker differenziativi specifici è stato possibile studiare le cellule mioidi isolate in popolazioni pure e il loro differenziamento in vivo. Contrariamente alle opinioni correnti si è osservato che subito dopo la nascita queste cellule esprimono i tre marker differenziativi noti rilevabili immunocitochimicamente (desmina e alfa-actina) e con metodi di citochimica enzimatica (fosfatasi alcalina). Il differenziamento sembra coincidere con l'acquisizione della contrattilità inducibile.

Studio della funzione epididimaria: dopo aver messo a punto una metodica originale per allestire colture primarie di cellule epididimarie di ratto si è valutato il profilo delle proteine presenti nelle cellule della testa, corpo e coda di questa struttura: la composizione proteica ottenuta dal tessuto coltivato "in vitro" rispecchia fedelmente quella del fluido epididimale "in vivo"; si ritiene che le cellule così coltivate conservino "in vitro" le loro caratteristiche funzionali.

Studio degli anticorpi antispermatozoo (ASA): sono state utilizzate due metodiche "indirette" (Gelatin Agglutination Test: GAT e Tray Agglutination Test: TAT), per il siero di sangue e per il plasma seminale e due metodiche

"dirette" (Immunobead Test: IBT e Mixed Antiglobulin Reaction Test: MAR Test) per la determinazione di anticorpi adesi alla superficie nemaspermica. Le prime due tecniche hanno consentito di costituire una sieroteca di campioni ad alta sensibilità già utilizzati nello studio comparativo fra metodiche per la valutazione degli ASA dell' American Society for Immunology of Reproduction (Sperm Antibody Testing Committee) e della Società Italiana di Endocrinologia (Gruppo di Studio in Immunoendocrinologia). Le due metodiche "dirette" si sono dimostrate valide nello studio della reazione immunitaria di membrana e dei fenomeni ad essa correlati.

Induzione dell'ovulazione nelle pazienti con ovaio policistico: sono state studiate delle pazienti con ovaio policistico dimostrato ecograficamente in cui precedentemente l'ovulazione non era stata ottenuta con dosi di 1250 mg di clomifene, con GnRH pulsatile somministrato alla dose di 10 mcg per pulse ogni 59 minuti e presentavano una iper risposta al Pergonal o Metrodin. è stato somministrato GnRH pulsatile alla dose di 20 mcg ogni 59 minuti dal secondo giorno del ciclo spontaneo o indotto; ad esso è stato aggiunto FSH puro alla dose di 2 fiale a giorni alterni dal VII giorno fino a reclutamento follicolare avvenuto. Sono stati ottenuti 8 cicli ovulatori di cui 3 hanno esitato in gravidanza.

Nuove sostanze stimolanti ipotalamo e ipofisi: sono stati studiati gli effetti di alcuni analoghi degli aminoacidi neuroeccitatori (acido cainico, acido N- metil-D-aspartico) sulla secrezione dell'LHRH e delle gonadotropine da parte rispettivamente dell'ipotalamo e dell'ipofisi perfusi "in vitro". Questi composti ad alte dosi stimolano la liberazione dell'LHRH, mentre la secrezione delle gonadotropine viene stimolata a dosi inferiori.

Effetto paracrino delle gonadotropine umane sulla secrezione di prolattina: la stimolazione ovarica con gonadotropine esogene evoca una risposta consensuale dei

lattotropi ipofisari. Il meccanismo alla base del fenomeno è l'effetto paracrino esercitato dalla sub unità alfa delle gonadotropine sulle cellule ipofisarie secernenti prolattina. Il fenomeno suggerisce un possibile effetto o varico (growth factor) della prolattina.

Pianificazione familiare. Rischio epatico da estroprogestinici:

Si è dimostrato che il trattamento prolungato con etinilestradiolo ha indotto alterazioni a livello della morfologia del fegato.

I dati presentati confermano il ruolo degli estrogeni ad interferire con i meccanismi deputati alla secrezione della bile, inducendo nello stesso tempo modificazione della composizione organica della bile stessa ed alterazioni strutturali sia degli epatociti che della colecisti.

"Post-marketing surveillance" dei contraccettivi orali sul territorio nazionale: sono stati messi a punto e validati nuovi questionari per la raccolta dati, ed è stato inoltre preparato un insieme di programmi per la verifica unitaria, gestione ed analisi elementare dei dati raccolti.

Il sistema di raccolta dati consente il reclutamento di circa 50 casi di infarto miocardico in giovani donne per anno, di 80 casi di colelitiasi, 200 carcinomi della mammella, 50 neoplasie ovariche, 20 del corpo e 40 del collo dell'utero ed un totale di circa 1000 controlli.

Sulla base dei dati disponibili sono state effettuate analisi relative a con traccezione e rischi di neoplasie mammarie e ginecologiche, oltre a revisioni generali sul rischio cardiovascolare e di altre patologie non neoplastiche. In sintesi lo studio ha offerto una serie di importanti rassicurazioni nella relazione tra uso di contraccettivi e patologie nello specifico nella popolazione italiana. Tuttavia, il ruolo dei vari fattori temporali nella relazione tra contraccettivi e patologie presenta ancora considerevoli

problemi concettuali. Questi fattori comprendono il periodo di calendario di diagnosi, l'età alla diagnosi, l'età all'inizio ed alla cessazione dell'uso, la durata d'uso, il tempo trascorso dal primo ed ultimo utilizzo ed il periodo di calendario di utilizzo. Questi fattori temporali sono evidentemente interrelati, ed è per tanto difficile distinguere l'effetto separato di ciascuno di essi.

Pertanto, informazioni affidabili sull'impianto dei contraccettivi orali nelle donne dai 40 ai 60 anni assumono in prospettiva un rilievo considerevole.

La raccolta ed analisi si è integrata con un'attenzione specifica alla divulgazione dei dati di interesse più immediato nella pubblicistica medica nazionale, nonché (ogniqualevolta ritenuto utile) ai mezzi di comunicazione più ampi: gli aspetti di divulgazione sono stati integrati nel progetto, vagliati criticamente e seguiti professionalmente.

Tecnologie di riproduzione assistita. Ruolo dell'inseminazione intraperitoneale (IPI) nel trattamento della subfertilità maschile e nella sterilità da causa ignota: nelle coppie portatrici di sterilità maschile (77 casi) o da causa inspiegata (31 casi) si è dimostrata la possibilità di ottenere una soddisfacente quota di gravidanze (23) con la semplice inseminazione intraperitoneale. I pregnancy rates per le coppie con sterilità maschile sono state rispettivamente 11% per ciclo e 17% per coppia e per le coppie con sterilità da causa ignota 23% per ciclo e 32% per coppia. I dati sono simili a quelli ottenuti con altre metodiche più invasive (IVF e GIFT).

Creazione di un set per il cateterismo trans-cervicale tubarico e il trasferimento dei gameti: sono stati realizzati due prototipi di cui uno per il cateterismo transcervicale tubarico e uno per il trasferimento dei gameti.

Col primo strumento sono stati eseguiti 146

cateterismi tubarici. In 110 casi (75%) la tuba occlusa nel tratto prossimale è stata resa pervia.

Delle altre: 21 (14.3%) presentavano una idrosalpinge e/o una occlusione distale in 5 casi (9.4%) un'occlusione istmica. Almeno una tuba fu resa pervia in 82 (81.2%) delle 101 donne sottoposte a cateterismo, 8 pazienti hanno con cepito spontaneamente e 11 dopo GIFT. Col secondo strumento è stato eseguito uno studio preliminare di trasferimento intratubarico dei gameti per via tran scervicale in 26 pazienti ottenendo 7 gravidanze.

Incubazione in "yolk buffer" per migliorare le caratteristiche seminali dei soggetti oligospermici: nelle coppie con sterilità maschile si è adottata l'incubazione degli spermatozoi capacitati in Yolk buffer allo scopo di aumentare le caratteristiche cinetiche. Dopo incubazione infatti la velocità di migrazione degli spermatozoi appare significativamente aumentata e così pure la capacità fecondante.

Studio di alcuni parametri biochimici degli spermatozoi umani e del loro rapporto con la capacità di fecondare l'oocita umano "in vitro": dopo avere messo a punto una tecnica di dosaggio dell'attività lattico-deidrogenasica totale (LDH) e dell'isoenzima LDH-X, un enzima specifico delle cellule germinali post-meiotiche e degli spermatozoi, si sono misurate queste due attività enzimatiche all'interno degli spermatozoi di 74 pazienti affetti da oligozoospermia (definita secondo i criteri dell'OMS) e di 148 soggetti normospermici di controllo. I risultati dello studio hanno mostrato: a) che sia l'attività della LDH che della LDH-X sono significativamente più alte negli spermatozoi dei soggetti oligozoospermici; b) che nei pazienti oligozoospermici le attività della LDH e della LDH-X erano correlate inversamente con la concentrazione degli spermatozoi; c) che negli spermatozoi migrati in gradiente di Percoll dei due gruppi di

soggetti non sono presenti differenze significative di queste due attività enzimatiche. Questi risultati suggeriscono che livelli elevati di attività LDH e LDH-X sono una caratteristica biochimica degli spermatozoi dei soggetti oligozoospermici. Negli spermatozoi umani di soggetti normospermici migrati in gradiente di Percoll si sono studiati gli effetti del progesterone (P) sulla concentrazione del calcio intracellulare (Ca) e le modificazioni di quest'ultimo parametro durante il processo della capacitazione in vitro. Si è così visto che: a) il P induce un aumento dose-dipendente del Ca negli spermatozoi con un meccanismo non legato ai recettori classici del P; b) che durante il processo di capacitazione il Ca intracellulare aumenta all'interno degli spermatozoi, come pure aumenta la risposta al P.

Studio di un fattore secreto da embrioni umani, capace di far rilasciare istamina (EHRF) e suo meccanismo di azione sui mastociti uterini in relazione all'impianto: la prima linea di ricerca è stata quella della purificazione del fattore; l'altra quella di isolare i mastociti uterini in maniera da ottenere una popolazione pura su cui saggiare l'attività del fattore e di altri releaser. Il Fattore EHRF è stato purificato da sovrannatanti di embrioni umani in coltura durante un programma di fecondazione in vitro. Il terreno di coltura è stato purificato su colonne di eparina-sefariosio ed HPLC. Il fattore isolato è stato caratterizzato in SDS-PAGE e colorato mediante una colorazione specifica per le glicoproteine. Il fattore EHRF è capace di far rilasciare istamina ai mastociti uterini. I mastociti sono stati purificati da utero di ratto mediante digestione enzimatica con collagenasi e dispasia e colorati con la berberina. Studiando i mastociti durante le varie fasi del ciclo riproduttivo si è osservato che essi sono più sensibili al fattore durante la fase del preimpianto.

Datazione biochimica dell'endometrio umano nelle

diverse fasi del ciclo: tra i fattori che regolano l'impianto embrionario e la gravidanza iniziale l'endometrio gioca evidentemente un ruolo primario. Per questo è stato condotto uno studio sistematico delle proteine presenti nel tessuto in studio, con modalità diverse, nelle diverse fasi del ciclo mestruale, sia in vivo che in vitro. Le proteine valutate fino ad ora sono state: Epidermal Growth Factor receptor (EGFr), Transforming Growth Factor alfa (TGF alfa), Placental Protein 12 (IGF- BP), 24 K. La loro presenza nel tessuto endometriale è stata dimostrata mediante indagine immunoistochimica, con l'ausilio di specifici antisieri.

Sottoprogetto 6. Linee di ricerca:

- Controllo comunitario integrato delle malattie croniche;
- Informatizzazione del medico di base;
- Settore etiologico predittivo;
- Prevenzione della patologia oculare.

Settore di intervento comunitario: per quel che riguarda il Progetto DI.S.CO. sono stati ripresi i contatti con le autorità politiche, amministrative e sanitarie dell'area in questione e sono state impostate le nuove attività di intervento e di monitoraggio. è stata prodotta una grande quantità di materiale di educazione sanitaria, specie mirato al settore alimentare. Sono stati attivati o riattivati consultori e unità per l'alimentazione, per l'ipertensione, per le dislipidemie ed il Centro antidiabetico, e per ognuna di queste attività è stata messa a punto una cartella clinica computerizzata, per la registrazione delle principali malattie metaboliche.

Su sottogruppi già identificati della popolazione sono stati allestiti programmi per il trattamento sistematico delle ipercolesterolemie e per lo studio dell'insulino-resistenza in soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

In forma parallela, sono stati messi a punto opuscoli

di educazione alimentare destinati ai bambini delle scuole elementari e medie, nonché strumenti di indagine epidemiologica per la rilevazione di misure antropometriche e auxologiche, pressorie e lipidologiche sempre destinate ai bambini delle scuole. È già stata condotta un'indagine sui consumi alimentari nei bambini delle scuole medie inferiori.

Nel settore del monitoraggio sono state riattivate le procedure per la stima della popolazione residente, la rilevazione della mortalità e delle cause di morte, la registrazione degli eventi cardiovascolari e delle principali patologie cronico-degenerative, la rilevazione sistematica delle dimissioni ospedaliere, il tutto utilizzando anche la collaborazione del Registro Tumori della Provincia di Latina. Si sta effettuando uno screening sistematico dei fattori di rischio per l'arteriosclerosi in soggetti adulti di età 20-59, utilizzando la collaborazione di 54 medici di famiglia, ed esaminando in tal modo 2800 soggetti. I soggetti ad alto rischio sono stati dirottati verso un Centro Specializzato di Prevenzione Cardiovascolare. Sono stati, inoltre, messi a punto strumenti di indagine epidemiologica per la rilevazione "one-week" della prevalenza delle patologie croniche da parte del medico di famiglia, nonché un questionario per indagini telefoniche sulle conoscenze della popolazione circa i fattori di rischio. A parte sono stati messi a punto depliant illustrativi di educazione sanitaria riguardanti vari argomenti (attività fisica, stress, salute del cuore, alimentazione).

Nell'ambito del Progetto Brisighella si è identificato la quota di popolazione dislipidemica che è necessario trattare con farmaci ed ha avviato un controllo semestrale della stessa. A tutta la popolazione è stato inviato un questionario per la valutazione delle abitudini alimentari ed è stata proseguita la registrazione dei nuovi eventi fatali e non fatali. È stato, inoltre, prodotto un volume di educazione

alimentare.

Il Progetto ATS-Sardegna ha prodotto strumenti di educazione sanitaria da distribuire su vasta scala, consistenti in un cartone animato sui fattori di rischio cardiovascolare ed in un volumetto intitolato "La Macchina uomo" che è già stato ampiamente distribuito.

È inoltre iniziata la raccolta dei dati di mortalità riguardante i campioni di popolazione esaminati per descrivere la linea base del Progetto.

Nella USL-33 di Roma è stato sviluppato un questionario diretto ai medici per valutare le loro conoscenze e la loro sensibilità in relazione alla medicina preventiva. Per l'area della USL-5 di Milano è stata, invece, sviluppata una cartella clinica per l'accesso ed il follow-up presso i consultori geriatrici e per la valutazione delle relative attività. Infine, nell'area USL-43 di Brescia è stata già eseguita un'indagine sui problemi del fumo dell'alcool, delle tossicodipendenze in giovani di 11-13 anni. È stato documentato un sensibile miglioramento delle conoscenze tra i partecipanti ad un Corso di Educazione Sanitaria rispetto ai non partecipanti.

Settore odontoiatrico: sono stati messi a punto un protocollo e le procedure nonché l'informatizzazione della cartella clinica destinati allo studio epidemiologico della prevalenza di varie patologie dentarie e paradontali anche in relazione all'alimentazione e alla nutrizione. I 2 campioni di popolazione anziana, l'uno istituzionalizzato e l'altro libero, sono già stati identificati ($n = 4000$) ed il loro esame è già iniziato; la scheda di rilevamento di prevalenza e di incidenza delle paradontopatie, comprendente parametri clinici, radiologici, microbiologici ed immunologici, ciò ha consentito l'inizio dell'indagine su un campione di età 4-65 anni, seguito da immediato follow-up a breve termine; la procedura per individuare le modalità di trasmissione da madre