

del 25 ottobre 1992) ribadisce che l'ISS "svolge attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica" (comma *a*) e, per quanto concerne più specificamente gli aspetti ambientali:

- "esercita attività di consulenza in campo ambientale per quanto attiene alla salute pubblica" (comma *b*);

- "esegue, nei casi previsti dalle leggi, accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici" (comma *d*; una parte consistente di questa attività, secondo l'esperienza corrente, riguarda l'ambiente);

- "compie accertamenti ed indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, aria, acqua, luoghi di lavoro" (comma *e*);

- "... elaborazione ed aggiornamento di norme per l'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura" (comma *f*, ultimo periodo);

- ed infine, "appronta ed aggiorna periodicamente l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e preparati corredati dalle caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente" (comma *n*).

E' da sottolineare che l'ISS, oltre ad attuare continue e proficue collaborazioni con il Ministero dell'Ambiente, in diversi settori di comune interesse, e con varie regioni relativamente alle problematiche di cui trattasi, svolge anche specifici e importanti compiti nell'ambito dell'Unione europea, dell'OMS, dell'IPCS, dell'UNEP, dell'OCSE e di altri organismi internazionali per quanto concerne l'attività di ricerca e controllo relativamente ai rischi chimici e ambientali in genere per la salute pubblica.

Da queste evidenti considerazioni deriva che il ruolo dell'ISS è definito nei termini di ricerca sperimentale e teorica, consulenza e controllo di Stato per quanto concerne la prevenzione dei rischi per la salute connessi con l'ambiente. Questo si concretizza nell'identificazione, caratterizzazione e valutazione qualitativa e quantitativa dei fattori di rischio ambientale per la salute umana, di tipo chimico,

fisico e biologico, e dell'esposizione umana a tali fattori. Non c'è dubbio che l'ISS, sulla base dell'esperienza acquisita e maturata nell'arco di decenni e dei risultati ottenuti nell'ambito dei due progetti quinquennali "Ambiente" (1984-1988 e 1991-1995) rappresenta tuttora, in sede nazionale, l'ente capace di affrontare nel modo più globale e multidisciplinare il delicato e complesso rapporto tra salute e ambiente. Ne consegue che l'ISS deve continuare a sviluppare, e in vari casi ampliare, le sue attività per quanto attiene alle seguenti aree: a) tossicologia ambientale nella sua componente biologica; b) tossicologia ambientale nella sua componente chimica; c) effetti sulla salute delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti; d) epidemiologia ambientale; e) misure, monitoraggio e stima dell'esposizione umana a fattori di rischio chimico, fisico e biologico; f) supporto metodologico alle strutture pubbliche nazionali, regionali e periferiche; g) valutazioni qualitative e quantitative di rischio; h) predisposizione di informazione aggiornata e informatizzata sui rischi ambientali.

Progetto
Farmaci
Coordinatore:
Marino Massotti

Il progetto "Farmaci" comprende l'attività di ricerca svolta presso l'Istituto nei laboratori di Farmacologia, Chimica del farmaco, Biochimica clinica ed Immunologia. Si divide in sette sottoprogetti, per un totale di 33 linee di ricerca.

I primi due sottoprogetti, "Studio dell'invecchiamento cerebrale e di modelli sperimentali delle demenze senili" e "Farmacologia previsionale", riguardano prevalentemente la validazione di alcuni modelli sperimentali utilizzati nella selezione di farmaci attivi nei riguardi di patologie a carico del sistema nervoso centrale (il primo sottoprogetto è interamente dedicato alle patologie neurodegenerative), cardiovascolare e respiratorio e delle malattie intestinali croniche. In una linea di ricerca si affronta il problema della validazione dei modelli teorici utilizzati per definire i

meccanismi molecolari di interazione legando-recettore-sistema di trasduzione.

Il terzo sottoprogetto, "Struttura, attività dei farmaci", è rivolto alla valutazione del rapporto fra struttura ed attività dei farmaci con la selezione di alcuni composti sia di sintesi che di estrazione dalle piante, aventi potenziale attività farmacologica. Il quarto sottoprogetto, "Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci", riguarda la validazione dei metodi utilizzati per il controllo di qualità dei vari principi attivi e del prodotto finito, utili per la definizione di linee guida nazionali ed internazionali, e per la revisione delle analisi della Farmacopea ufficiale.

Il quinto sottoprogetto, "Abuso di droga e tossicodipendenze", è rivolto alla valutazione degli interventi nel settore delle tossicodipendenze, con un contributo all'ottimizzazione dell'applicazione dei protocolli terapeutici e diagnostici e delle valutazioni prognostiche e, inoltre, comprende studi epidemiologico-statistici al fine di predisporre i temi per i progetti nell'ambito dell'Osservatorio europeo sulla droga.

Il sesto progetto, "Farmacocinetica", riguarda una serie di studi svolti ad approfondire le conoscenze sui processi di metabolizzazione dei farmaci, sulle variabili farmacocinetiche nella popolazione e sul dosaggio dei farmaci utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson.

Il settimo sottoprogetto, "Immunofarmacologia", ha contribuito ad approfondire le conoscenze sui modelli sperimentali per lo studio dell'attività immunomodulante dei farmaci antiretrovirali, antiepilettici e di alcune droghe da abuso.

Il progetto "Patologia infettiva" ha visto confermata l'elevata produttività scientifica già profilatasi negli anni precedenti, sia a livello qualitativo che quantitativo. E' articolato in 7 sottoprogetti con 59 linee di ricerca.

Progetto
Patologia infettiva
Coordinatore:
Gianfranco Donelli

Nell'ambito del sottoprogetto "Biologia e genetica molecolare", risultati di particolare interesse hanno riguardato la struttura fine dei cromosomi in *Plasmodium*; l'identificazione di particolari sequenze genomiche correlate alla neurovirulenza dei virus poliomielitici; l'osservata persistenza dei virus influenzali di tipo A nel suino, associata a variabilità antigenica; l'identificazione, nel campo delle ricerche sull'HIV, di un genoma difettivo e interferente e la descrizione di un'alterazione della funzionalità delle cellule gliali indotta dall'interazione con la g120 virale.

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, infine, i dati raccolti nell'ambito 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 studi di elevato interesse applicativo: dalla valutazione clinico-micologica 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 pazien-

ti con AIDS trattati e non con zidovudina; alla evidenziazione del ruolo dell'interferon-beta endogeno nella restrizione della replicazione di HIV in monociti-macrofagi 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 lo studio dell'impatto delle infezioni da HIV nelle aree italiane endemiche di leishmaniosi viscerale e l'applicazione di nuovi regimi terapeutici per il trattamento delle leishmaniosi umane e animali; i dati sull'anofelismo residuo in Italia, con particolare riferimento alle regioni centro-meridionali, e più in generale 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 ed 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 ed 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*. Di notevole interesse per le loro ricadute pratiche sono stati: 1) lo sviluppo del modello sperimentale di infezione con il SIV (virus collegato all'HIV) in scimmie (*Macaca fascicularis*) e gli studi condotti per valutare l'efficacia di preparazioni vaccinali e 2) l'impiego del modello Marmotta-hepadnavirus per lo studio di carcinomi epatici legati all'infezione con il virus dell'epatite B.

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, le Trichinelle, la *Leishmania* e l'encefalopatia spongiforme bovina e di un saggio di citotossicità per la rilevazione di ceppi enterotossigenici di *Bacteroides fragilis*, nonché la caratterizzazione di varianti del virus dell'epatite C e di nuovi virus epatitici. Di notevole rilievo sono anche gli studi per l'ottimizzazione delle tecniche di monitoraggio della carica virale da HIV in corso di terapia.

Particolare menzione merita infine il "Progetto pertosse", aggiunto nel 1992, che ha avuto lo scopo di valutare comparativamente due nuovi vaccini acellulari e un vaccino conven-

Progetto
Patologia non infettiva
Coordinatore:
Cesare Peschle

zionale 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. Nel 1995 è stata completata la valutazione dei dati relativi alla sicurezza, immunogenicità ed efficacia assoluta dei vaccini studiati.

Il progetto è articolato complessivamente in 67 linee di ricerca suddivise, per affinità di tematica e/o di approccio metodologico, nell'ambito di dieci sottoprogetti: 1) Fisiopatologia cellulare; 2) Immunologia; 3) Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo; 4) Malattie cardiovascolari e degenerative; 5) Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo; 6) Meccanismo d'azione di agenti con attività anti-tumorale; 7) Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche; 8) Biologia e fisiopatologia comportamentale; 9) Neurobiologia; 10) Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative.

Pur non essendo possibile analizzare in dettaglio i contributi più significativi offerti da ciascun sottoprogetto, è opportuno sottolineare che tutti i sottoprogetti hanno offerto pubblicazioni di rilievo, lungo le linee programmatiche previste, in alcuni dei settori più importanti ed attuali della ricerca biomedica.

In base ad un'analisi delle pubblicazioni in riviste scientifiche di elevato prestigio internazionale (prodotte *in toto* o almeno in parte significativa presso il nostro Istituto), possono essere menzionate le indagini su:

a) le basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi, con riferimento alla metodologia innovativa per la purificazione dei progenitori emopoietici, alla loro differenziazione/maturazione unilinea *in vitro* (eritroide, granulocitica, monocitica o megacariocitica) e all'espressione/funzione di

taluni fattori trascrizionali basilari (tra cui GATA-1, GATA-2, TAL-1) e di retinoblastoma (Rb 105) durante il differenziamento emopoietico unilinea (sottoprogetti 1, 3 e 6);

b) le basi molecolari della leucemia acuta promielocitica, con sviluppo di un modello di linea cellulare per lo studio delle funzioni biologiche della proteina chimerica PML/RAR α , specifica di questa forma di leucemia (sottoprogetto 1);

c) i meccanismi molecolari di controllo dell'espressione dei geni del recettore della transferrina e della ferritina H (sottoprogetto 1);

d) gli aspetti di base della biologia delle cellule dendritiche, con particolare riferimento all'analisi dei meccanismi coinvolti nella presentazione dell'antigene (sottoprogetto 2);

e) l'espressione delle Hb embrionali e la regolazione *in vitro* della sintesi di Hb fetale da ligando di c-kit (sottoprogetto 3);

f) i modelli sperimentali per lo studio della patogenesi della cirrosi epatica (sottoprogetto 4);

g) il ruolo fondamentale dei geni omeotici (HOX) nello sviluppo embrionale e nella proliferazione/differenziazione delle cellule emato-linfoidi adulte (sottoprogetto 5);

h) il modello innovativo delle "caveole" della membrana cellulare nella transduzione del segnale (sottoprogetto 5);

i) modelli sperimentali di immunoterapia delle neoplasie mediante citochine (IL-1 β +IL-2, IL-6+IL-1 β , IFN α o β) (sottoprogetti 5 e 6);

l) il differenziamento di cellule leucemiche e di progenitori emopoietici umani normali con induttori chimici del differenziamento (in particolare acido retinoico e vitamina D3) (sottoprogetto 6);

m) i biomateriali innovativi per protesi ossee (sottoprogetto 7);

n) la funzione del fattore di crescita neuronale e del suo recettore nel controllo di reazioni comportamentali (sottoprogetto 8);

o) lo sviluppo embrionale degli astrociti umani e la capacità di queste cellule di produrre citochine ad azione sul sistema linfo-emopoietico, con particolare enfasi sui possibili riflessi fisiopatologici di queste osservazioni (sottoprogetto 9);

p) l'attività biologica di costituenti proteici della mielina e di molecole di adesione specifiche del sistema nervoso centrale sulla proliferazione delle cellule di Schwann e sul fenotipo tumorale (sottoprogetto 9);

q) i neurotrasmettitori e i relativi recettori, con particolare enfasi sull'analisi di nuove forme di recettori del glutammato e della loro distribuzione nel sistema nervoso centrale (sottoprogetto 9);

r) le relazioni epidemiologiche esistenti fra livello del colesterolo, pressione arteriosa diastolica e insorgenza di ictus cerebrale (sottoprogetto 10).

Progetto
Pianificazione e valutazione
dei servizi sanitari
Coordinatore:
Pier Luigi Morosini

Il principale obiettivo di questo progetto è quello di promuovere ricerche di tipo applicativo capaci di dare un contributo positivo al miglioramento tecnico-scientifico e manageriale del sistema sanitario nazionale.

I sottoprogetti in cui si suddivide sono: 1) La salute nel settore materno infantile; 2) La qualità dell'assistenza sanitaria; 3) Emodialisi; 4) L'abuso di sostanze psicotrope: l'alcool e le sostanze stupefacenti; 5) Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita; 6) Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e citoistopatologia; 7) Salute mentale e anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia.

Tra i principali risultati ottenuti vanno segnalati:

- l'istituzione del registro italiano della procreazione medico-assistita, che ha tra l'altro accertato che dei cicli FIV e GIFT il 45% è esitato in aborto spontaneo; delle gravidanze concluse i due terzi hanno richiesto un parto cesareo e il 30% è stato un parto gemellare;

- la continuazione delle analisi dell'interruzione volontaria di gravidanza, che ha permesso di constatare la stabilizzazione degli aborti ripetuti e una riduzione del tasso di aborto di donne con figli, il che porta ad orientare i programmi di prevenzione verso le coppie che si sposano in giovane età e gli/le adolescenti;
- la consolidazione del registro nazionale degli ipotiroidi congeniti;
- la promozione e la valutazione della vaccinazione antimorbillo che ha permesso di evitare circa un milione di casi di morbillo e, conseguentemente, migliaia di complicanze anche con notevoli risparmi economici;
- la messa a punto del sistema di pagamento prospettivo delle prestazioni ospedaliere noto come DRG (Diagnostic Related Groups) e una prima analisi dei dati relativi al fine di valutare non solo l'efficienza, ma anche la qualità degli interventi ospedalieri (ricoveri tardivi, ricoveri ripetuti, ecc.);
- la dimostrazione che il livello di osteocalcina è il miglior indicatore precoce degli squilibri nel metabolismo del calcio che accompagnino l'emodialisi;
- la dimostrazione che il numero di tossicodipendenti segnalati dai servizi pubblici, almeno per la dipendenza da oppiacei, corrisponde alla maggior parte dei tossicodipendenti esistenti;
- la conferma che la scolarità elevata rappresenta un fattore "preventivo" nei confronti dei vari tipi di tossicodipendenti;
- l'effettuazione regolare di indagini sull'uso dei dispositivi obbligatori di sicurezza nelle zone urbane (casco, cinture di sicurezza) che mettono in rilievo l'uso insufficiente del casco da parte dei ciclomotoristi (20%) e delle cinture di sicurezza da parte degli automobilisti (25%);
- la standardizzazione di un etilometro tascabile per l'indagine sul campo dei livelli alcolici;
- la definizione di un protocollo di studio dell'handicap

infantile conseguente a vari fattori di rischio;

- la messa a punto di un sistema di analisi statistica flessibile (orientata dal cliente) per i dati di mortalità da incidenti;

- la messa a punto di un programma di controllo di qualità esterno della determinazione di metalli in traccia nei liquidi biologici; al programma partecipano centinaia di laboratori e va segnalata la gestione estremamente rapida di flussi di informazioni mediante consegna dei risultati al centro di coordinamento dell'ISS e restituzione delle analisi statistiche via modem;

- l'effettuazione di un progetto sperimentale di controllo di qualità interlaboratori in citologia da "screening";

- lo sviluppo e la validazione di strumenti facilmente utilizzati nelle attività di routine dei servizi di salute mentale per la valutazione degli esiti (l'efficacia nella pratica) degli interventi; sono stati, in particolare, elaborati strumenti per la valutazione di esito e di processo del "counselling" pre-post test HIV;

- la diffusione e la valutazione dell'approccio psico-educativo alle famiglie con un membro affetto da disturbo psichiatrico grave, nella versione di Ian Falloon;

- l'effettuazione di studi di prevalenza nella popolazione generale dei disturbi psichiatrici e delle loro relazioni con l'utilizzo dei servizi;

- l'effettuazione di un grosso studio di "follow-up" degli alcolisti inseriti nel programma CAT (Club degli Alcolisti in Trattamento);

- la predisposizione di strumenti (manuali di standard e guida alla visita) per l'effettuazione di visite di accreditamento tra pari (accreditamento volontario o di eccellenza, da tener distinto dall'accreditamento autorizzativo ex DL 517/1993), soprattutto per le RSA per anziani, ma anche per i servizi di salute mentale.

Progetto
Sicurezza d'uso
degli alimenti
Coordinatore:
Angelo Stacchini

Il progetto è stato formulato sia col fine di individuare, controllare e ridurre i rischi sanitari (e secondariamente tecnologici) cui possono dar luogo gli alimenti (intesi come materie prime e come prodotti di trasformazione), che col fine di valutare in modo più puntuale alcuni aspetti del rapporto tra nutrienti e stato di salute.

Il progetto si articola in tre sottoprogetti; per ciascuno di essi, nell'impossibilità di tener conto di tutte le problematiche note nei rispettivi settori e quindi di un approccio globale, sono stati focalizzati alcuni temi di particolare rilievo sanitario, ritenuti prioritari dai ricercatori del settore.

Il primo sottoprogetto (Alimenti e ambiente) fa riferimento alle possibili sorgenti di contaminazione ambientale quali fattori di rischio sanitario. A tal proposito, sono stati raggiunti interessanti risultati nelle diverse linee di ricerca, tali da suscitare spunti per ulteriori sviluppi di ricerca.

Il secondo sottoprogetto (Alimenti e tecnologie) è invece relativo alle fonti di contaminazione implicate nei processi tecnologici di produzione e trasformazione. Particolare menzione deve essere fatta per i risultati ottenuti nello studio di tecnologie non convenzionali o comunque non sufficientemente studiate.

Il terzo sottoprogetto (Alimenti e nutrizione) afferisce alle problematiche nutrizionali. Tale sottoprogetto ha avuto obiettive difficoltà per la sua completa realizzazione, a causa dell'impossibilità di poter disporre pienamente delle risorse inizialmente previste. Tuttavia sono stati realizzati alcuni obiettivi e formulate alcune indicazioni che potranno trovare adeguato sviluppo in successivi programmi di ricerca.

**Progetti di ricerca finanziati
sul Fondo sanitario nazionale**

L'Istituto ha avviato dal 1993, secondo quanto disposto dall'art. 12 del DLvo n. 502/1992 e successive modifiche ed integrazioni, le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

Si riporta un breve rendiconto dei progetti di ricerca pluriennali approvati dal Comitato amministrativo, dopo essere stati presentati e discussi nell'ambito del Consiglio dei Direttori di laboratorio e, successivamente, dal Comitato scientifico dell'Istituto.

I suddetti progetti sono stati già avviati nel 1995 o sono in una fase di avvio nell'anno in corso.

**Progetto
Controllo
della leishmaniosi viscerale
in Italia**
Responsabile scientifico:
Giancarlo Majori

Le attività nell'ambito del progetto hanno riguardato:

1) *Sorveglianza della leishmaniosi viscerale umana.* Il monitoraggio attivo su tutto il territorio campano ha permesso la diagnosi e il trattamento precoce di 67 casi della malattia, dei quali 35 pediatrici. Oltre la metà si è verificata nella fascia dei comuni vesuviani. Mentre non vi sono stati casi tra soggetti HIV-positivi, è stato diagnosticato un caso in un adulto epatotrapiantato.

2) *Trattamento farmacologico della leishmaniosi viscerale umana in 3 Centri clinici di referenza.* E' stato ultimato il follow-up di 76 pazienti immunocompetenti ricoverati presso il reparto di pediatria e due reparti di malattie infettive, trattati con diversi dosaggi di amfotericina B liposomiale. Di questi, 38 (fra cui 22 bambini) sono stati trattati con 3 mg/kg per 6 giorni. Tale gruppo è stato ampliato con ulteriori 38 pazienti, soprattutto pediatrici, attualmente in corso di follow-up. Con tale dosaggio, l'efficacia è stata finora del 99%, la tollerabilità del 100%.

3) *Trattamento farmacologico del serbatoio canino.* Per la valutazione di nuovi presidi terapeutici da applicare sul serbatoio canino, sono stati trattati 13 cani affetti da leishmaniosi sintomatica con dosi crescenti di AmBisome. Il

follow-up è stato di 1 anno. Uno di 3 cani trattati con la dose più alta (15 mg/kg) è stato curato con successo. E' stato condotto per la prima volta un "trial" comparativo randomizzato per l'efficacia degli antimoniali (Sb) e dell'amminosidina (AS), da soli o in combinazione, in cani sintomatici. Sono stati trattati 32 soggetti (11 con Sb, 10 con AS, 11 con Sb + AS), con follow-up di 6 mesi. L'associazione di Sb + AS ha ottenuto il punteggio migliore per ciò che riguarda efficacia clinica, numero di recidive, riduzione della carica parassitaria e dei titoli anticorpali.

4) *Studio eco-epidemiologico sui vettori di leishmaniosi.* Durante un'intera stagione di trasmissione (giugno-ottobre) è stato condotto uno studio eco-epidemiologico sul flebotomo vettore di leishmaniosi viscerale in Campania, *Phlebotomus perniciosus*. Lo studio è stato condotto in tre focolai della malattia umana e canina. Sono state prese in considerazione differenti aree (urbana, peri-urbana e rurale) e siti (domestico, peri-domestico e selvatico). Sono stati catturati in totale 2.773 flebotomi, di cui 1.788 (64,5%) nel focolaio di Ercolano, 415 (15%) in quello di Ischia e 570 (20,5%) in quello di Maddaloni. Sono state identificate 4 specie di cui 3 del genere *Phlebotomus* (*perniciosus*, *mascittii* e *papatasi*) e una del genere *Sergentomyia* (*minuta*). La specie catturata in maggior numero è stata *P. perniciosus* (66,2%), seguita da *S. minuta* (33,2%), mentre meno abbondanti sono state *P. mascittii* e *P. papatasi* (0,4 e 0,2% rispettivamente).

Le catture di *P. perniciosus* si sono ripartite come segue: 27% in zona urbana, 26,8% in zona peri-urbana e 42,2% in zona rurale. La specie è risultata essere largamente diffusa nei diversi ambienti studiati, con il 33% delle catture in ambiente domestico, il 47,7% in ambiente peri-domestico e il 19,3% in ambiente selvatico. Il numero di flebotomi/m² di trappola non ha mai raggiunto valori elevati. La più alta densità è stata osservata ad Ercolano ai primi di agosto con 67,5 flebotomi/m².

In merito alle prospettive future, il progetto si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

1) *Mantenimento del sistema di sorveglianza medica.* Poiché è stato rilevato che nel corso del programma si sono verificati nuovi focolai di leishmaniosi viscerale, dei quali uno in forma epidemica, si rende necessario monitorare costantemente il territorio per modulare, se ritenuto opportuno, la componente operativa del progetto riportata al punto 2. La sorveglianza medica si avvarrà del sistema integrato tra centri medici di riferimento, Osservatorio epidemiologico regionale e Laboratorio di parassitologia dell'ISS.

2) *Controllo della leishmaniosi canina in tre focolai campione.* Sono stati individuati tre focolai, sufficientemente circoscritti, situati nell'area endemica circumvesuviana. In questi siti, compresi nei comuni di S. Anastasia, Pollena, Massa di Somma e S. Sebastiano, si sono verificati negli ultimi mesi 12 casi di leishmaniosi viscerale umana. Tutti i cani di proprietà e, laddove possibile, cani randagi e rinselvatichiti, verranno esaminati sierologicamente e parassitologicamente per *Leishmania*. I soggetti riscontrati positivi saranno sacrificati oppure trattati farmacologicamente secondo i protocolli derivati dalle ricerche svolte nell'ambito del progetto. Oltre al monitoraggio della malattia nell'uomo, la popolazione canina servirà essa stessa da indicatore sulle eventuali modificazioni dell'intensità di trasmissione prodotte dalle misure di controllo. A questo proposito, uno studio prospettico sull'incidenza annuale d'infezione verrà condotto su apposite coorti di soggetti. Le attività prevedono l'utilizzo di personale veterinario a contratto a tempo pieno con sede presso l'Istituto zooprofilattico sperimentale del Mezzogiorno.

3) *Studio di interazione parassita/vettore.* Precedenti ricerche hanno messo in evidenza la peculiarità genetica dei ceppi di *Leishmania infantum* coinvolti nell'accensione di focolai epidemici in Campania, ceppi che non hanno riscon-

tro in nessun altro focolaio mediterraneo. L'ipotesi più probabile è che si sia operata una selezione operata da un'interazione del parassita con le popolazioni locali di *Phlebotomus perniciosus* identificate come vettori della malattia nella regione. Lo studio prevede indagini biomolecolari su tale popolazione di ditteri e l'effettuazione di test di suscettibilità alle infezioni omologhe sperimentali, utilizzando come controllo ceppi del parassita e colonie di flebotomi da altri focolai mediterranei di leishmaniosi viscerale.

Progetto
Epatite virale
Responsabile scientifico:
Paola Verani

Il progetto "Epatite virale" è stato messo in atto dall'Istituto Superiore di Sanità con la finalità di promuovere e coordinare, a livello nazionale, le ricerche nel campo dei virus dell'epatite e delle infezioni ad esse correlate.

Sono stati presi in considerazione i differenti aspetti epidemiologici, virologici e patogenetici attualmente rilevanti ai fini della diagnosi, della profilassi e della terapia di tali infezioni, data la notevole importanza che esse rivestono, dal punto di vista della sanità pubblica in Italia, per l'elevata incidenza (10.000 casi/anno) e per la presenza di un elevato tasso di cronicità e di complicanze (cirrosi, epatocarcinoma). La mortalità per malattia cronica del fegato è stimata di 10.000 casi/anno.

Nell'ambito della diagnosi e profilassi delle epatiti virali sono rilevanti le ricerche atte ad individuare prodotti e metodi specifici ed efficienti, in considerazione del notevole sviluppo tecnologico in atto in tali settori e per l'apporto derivante dallo sviluppo delle conoscenze di biologia molecolare e dai nuovi approcci biotecnologici.

Nuovi agenti virali con specifico target epatico (Hepacivirus) sono stati identificati come frutto delle ricerche relative agli ultimi anni. Per tali virus sono da definire le caratteristiche strutturali e patogenetiche e il ruolo nell'ambito delle infezioni epatiche tuttora non caratterizzate eziologicamente e definibili come Non A, B, C, D, E.