

**Istituto
Superiore
di Sanità**

ATTIVITÀ DI RICERCA

*Attività di ricerca***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ***Introduzione*

Il contributo che la ricerca scientifica ha dato e può dare al miglioramento della qualità della vita e della salute e alla tutela dell'ambiente è un fatto ormai accertato, anche se in taluni contesti e a vari livelli può essere soggetto a critiche e discussioni.

La ricerca scientifica è oggi di tale complessità e rilievo che richiede la cooperazione di più paesi e notevoli sforzi sia sul piano nazionale che internazionale.

A livello nazionale negli ultimi anni sono state avviate azioni anche con atti legislativi, intese a migliorare nella sua globalità il settore della ricerca scientifica. Disposizioni d'indirizzo strategico e di coordinamento in ordine agli obiettivi generali della politica nazionale della ricerca sono state emanate nel 1997 (Legge 15 marzo 1997, n. 59), a cui sono seguite quelle per la programmazione e la valutazione della ricerca (DLvo 5 giugno 1998, n. 204). Viene, infatti, stabilito che è il Governo, nel documento di programmazione economica e finanziaria (DPEF), a determinare gli indirizzi e le priorità strategiche per gli interventi a favore della ricerca scientifica e tecnologica, definendo il quadro delle risorse finanziarie da attivare e assicurando il coordinamento con le altre politiche nazionali, sulla cui base sarà predisposto il Programma nazionale per la ricerca (PNR), di durata triennale, con aggiornamenti annuali.

D'altra parte il V Programma quadro di ricerca dell'Unione europea per il 1998-2002 (adottato il 22 dicembre 1998) fissa i criteri su cui si basano gli obiettivi e le priorità del programma stesso. Non vi può essere competitività dell'industria comunitaria a livello internazionale se non si rafforzano le basi scientifiche e tecnologiche degli "attori" della ricerca. Da qui la necessità di costituire una "massa critica" in termini umani e finanziari, volta alla risoluzione di problemi di dimensione europea.

Il problema della frammentazione dell'attività di ricerca, che ha portato a specializzazioni sempre più articolate e al loro moltiplicarsi e, quindi, alla formazione di gruppi di ricercatori che si scambiano informazioni ed esperienze, in particolare tramite mezzi informatici, è stata più volte messa in evidenza, ad esempio, in alcune relazioni annuali di attività dell'Istituto, ovviamente con riferimento ai suoi progetti di ricerca. Si legge, infatti, nella relazione del 1989:

... Una ricompattazione su un più ridotto numero di tematiche potrebbe favorire il raggiungimento di quella "massa critica" che permetterebbe di affrontare, con un maggior scambio di idee e di esperienze, i problemi di ricerca di maggior rilievo e ottenere risultati più tempestivi.

A questa posizione, senza alcun dubbio logica, vengono opposti argomenti, quali: a) i meccanismi di "massa critica" tagliano fuori i singoli ricercatori con idee brillanti; b) una forte concentrazione di "massa critica" a fronte di uno sviluppo di carriera può essere sfavorevole al giovane ricercatore (come, infatti, convincere il giovane ad avventurarsi in attività "a rischio", specialmente per la sua carriera scientifica, anche se interessanti da affrontare?); c) l'esclusione di un certo numero di ricercatori da molti finanziamenti di ricerca per l'impossibilità di seguire canali "alla moda" che vengono privilegiati; ...

In prospettiva si dovrà cercare di rispondere prima di tutto a molti dei quesiti suesposti, tenendo tuttavia nel debito conto che la pluralità degli indirizzi di ricerca ha finora permesso di far fronte a situazioni d'emergenza e ad assicurare tempestivi interventi su diversi fronti.

L'Istituto è un centro di ricerca a carattere multi- e inter-disciplinare ed è l'organo scientifico-tecnico del SSN, ma non è un istituto universitario; i suoi ricercatori sono pressati a dare pareri su molte questioni, ad essere estremamente operativi e ad impegnarsi nella risoluzione di problemi concreti.

Per dare validi pareri tecnici è, tuttavia, necessario avere un'approfondita conoscenza degli aspetti scientifici e della loro evoluzione nel tempo.

L'attività di ricerca dell'Istituto si è dapprima basata su progetti quinquennali (progetti d'Istituto), per diventare triennali in conformità agli indirizzi del Piano sanitario nazionale (PSN). La finalizzazione dell'attività di ricerca agli obiettivi del PSN ha visto l'Istituto coinvolto nella programmazione della ricerca sanitaria nazionale, sulla base dell'art. 12 del DLvo 502/1992. Dal 1988 l'ente finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia, da svolgersi sia in sede sia in altre strutture di ricerca nazionali.

L'attività di ricerca dell'Istituto si concretizza, secondo una prassi ormai consolidata, anche in forme di collaborazione con organizzazioni estere e internazionali e con enti pubblici nazionali che implicano la stipula di convenzioni. Si tratta di programmi che testimoniano il continuo coinvolgimento dei ricercatori dell'ente con le varie componenti della comunità scientifica nazionale e internazionale e che valorizzano un patrimonio di conoscenze acquisite non sempre esauribili nell'ambito dei progetti di ricerca istituzionali, come è stato argomentato poc'anzi a proposito del problema della frammentazione degli indirizzi di ricerca.

Si dà un quadro generale dei progetti in corso, i quali sono stati ripartiti in 1) Progetti di ricerca d'Istituto; 2) Progetti finalizzati sul Fondo sanitario nazionale; 3) Programmi nazionali di ricerca AIDS e 4) Altre ricerche.

Per ciascun progetto e le sue eventuali articolazioni vengono indicati i responsabili scientifici e le pubblicazioni prodotte nell'anno 1999. Nel caso in cui risultino lavori comuni a più progetti, ripartiti come sopra, o a più linee di ricerca, nell'ambito dei medesimi, questi sono contrassegnati con un asterisco (*). Sono presenti anche progetti che non hanno dato luogo a pubblicazioni nell'anno considerato.

Tutte le pubblicazioni non prodotte nell'ambito delle quattro ripartizioni di cui sopra sono state elencate in una sezione denominata *Miscellanea*.

La produzione dei lavori pubblicati dai ricercatori dell'Istituto è comunque visibile nell'Intranet dell'ente (in attesa della sua accessibilità in Internet), attraverso la consultazione della base di dati "Bibliografia ISS". In quest'ultima si trovano registrati anche i contributi derivati o da attività istituzionali o da altre attività di ricerca che non rientrano nella ripartizione su elencata.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ***Progetti di ricerca
d'Istituto*

I progetti di ricerca d'Istituto sono articolati entro 14 grandi aree tematiche, individuate sulla base dei bisogni sanitari del Paese e in linea con i programmi di ricerca definiti nell'ambito dell'Unione europea. Si tratta di piani triennali coerenti con le finalità del Piano sanitario nazionale, ognuno dei quali individua metodologie, strumenti e finanziamenti adeguati al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti, originati da linee autonome proposte dai ricercatori e vagliati alla luce dei compiti che l'Istituto è chiamato a svolgere nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, sono stati discussi e approvati dal Comitato scientifico dell'Istituto. Si dà l'elenco articolato per aree tematiche di appartenenza.

Farmaci

Effetti sulla struttura di farmaci dei processi di sterilizzazione mediante irraggiamento con radiazioni ionizzanti.

Responsabile: Luisa Valvo (Laboratorio di chimica del farmaco)

* Valvo L., Manna L., Alimenti R., Alimonti S., Bertocchi P., Ciranni Signoretti E. (1999). Amoxicillin sodium-potassium clavulanate: evaluation of gamma radiation induced effects by liquid chromatography on both the individual drugs and their combination. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 21: 9-14.

La base molecolare della efficacia dei farmaci.

Responsabile: Tommaso Costa (Laboratorio di farmacologia)

Ambrosio C., Molinari P., Cotecchia S., Costa T. (2000). Catechol-binding series of beta(2)-adrenergic receptors control the equilibrium between active and inactive receptor states. *Molecular pharmacology*, 57 (1): 198-210.

Fujita T., Nose T., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Fluorophenylalanines as structural explorer of p-p interaction between peptide ligand and thrombin receptor. In: *Frontiers in protein chemistry and biotechnology*. W. Zongmu, L. Wei (Eds). p. 105-109.

Fujita T., Nose T., Nakajima M., Inoue Y., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Design and synthesis of para-fluorophenylalanine amide derivatives as thrombin receptor antagonists. *Journal of biochemistry (Tokio)*, 126 (1): 174-179.

Shirasu N., Kuromizu T., Nakao H., Chuman Y., Nose T., Costa T., Shimohigashi Y. (1999). Exploration of universal cysteines in the binding sites of three opioid receptor subtypes by disulfide-bonding affinity labeling with chemically activated thiol-containing dynorphin A analogs. *Journal of biochemistry (Tokio)*, 126 (1): 254-259.

Proprietà di stato solido dei farmaci.

Responsabile: Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di chimica del farmaco)

Bartolomei M., Bertocchi P., Cotta Ramusino M., Santucci N., Valvo L. (1999). Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 21: 299-309.

Parametri strutturali, conformazionali ed energetici di rilevanza nello studio delle interazioni farmaco-sito attivo.

Responsabile: Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di chimica del farmaco)

Cotta Ramusino M., Varl M.R. (1999). Force field and semiempirical MO

conformational analysis of dihydropyridine calcium-channel antagonists. *Journal of molecular structure. Theochem*, 492: 257-268.

Studio dei fattori locali che condizionano la reattività cardiovascolare e polmonare: aspetti fisio-farmacologici.

Responsabile: Paola Del Basso Orsi (Laboratorio di farmacologia)

Del Basso P. (1999). La valutazione preclinica dei nuovi farmaci antiipertensivi presso ISS. *Cronache farmaceutiche*, 42 (1/2): 23-30.

* Marano G., Grigioni M., Palazzesi S., Ferrari A.U. (1999). Endothelin and mechanical properties of the carotid artery in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular research*, 41: 701-707.

Marano G., Palazzesi S., Vergari A., Ferrari A.U. (1999). Protection by shear stress from collar-induced intimal thickening: role of nitric oxide. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19 (11): 2609-2614.

Marano G., Ramirez A., Mori I., Ferrari A.U. (1999). Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. *Cardiovascular research*, 42: 201-205.

Qualità dei medicinali. Nuovi approcci alla definizione della qualità di materie prime e di forme farmaceutiche.

Responsabile: Anna Farina (Laboratorio di chimica del farmaco)

Bertocchi P., Ciranni Signoretti E., Compagnone D., Magearu V., Palleschi G., Pirvutoiu S., Valvo L. (1999). Flow injection analysis of mercury(II) in pharmaceuticals based on enzyme inhibition and biosensor detection. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 20: 263-269.

Farina A., Porrà R., Cotichini V., Doldo A. (1999). Stability of reconstituted solutions of ceftazidime for injections: an HPLC and CE approach. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 20: 521-530.

Manna L., Valvo L., Betto P. (1999). Determination of oxidized and reduced glutathione in pharmaceuticals by reversed-phase high-performance liquid chromatography with dual electrochemical detection. *Journal of chromatography A*, 846: 59-64.

Conservanti, coloranti e filtri solari: studio di metodologie analitiche e microbiologiche per garantire qualità e sicurezza in campo cosmetico.

Responsabile: Luigi Gagliardi (Laboratorio di chimica del farmaco)

* Gagliardi L., De Orsi D., Multari G., Cavazzutti G., Tonelli D. (1999). Quantification of phenolphthalein in cosmetic products. *Analisis*, 27: 163-165.

* Gagliardi L., Porrà R., Incarnato G., De Orsi D. (1999). Identificazione e dosaggio simultanei del retinile acetato e palmitato, dell'ubidecarenone e del tocoferile acetato nei prodotti cosmetici antiageing per cromatografia liquida ad alta risoluzione. *Kosmetika*, 5: 24-27.

* Gagliardi L., Porrà R., Multari G., De Orsi D. (1999). Conservanti nei detergenti cutanei liquidi e solidi. Identificazione chimica e dosaggio. *Cosmetic technology*, 2 (5): 9-14.

Identificazione di principi attivi da piante usate in Africa come antitumorali ed antimalariche, previa conferma biologica.

Responsabile: Corrado Galeffi (Laboratorio di chimica del farmaco)

Attività di ricerca. Progetti di ricerca d'Istituto**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Martin M.T., Rasoanaivo P., Palazzino G., Galeffi C., Nicoletti M., Trigalo F., Frappier F. (1999). Minor Nb,C(21)-secocuran alkaloids of *Strychnos myrtoides*. *Phytochemistry*, 51: 479-486.

Rasoanaivo P., Federici E., Palazzino G., Galeffi C. (1999). Acridones of *Vepris sclerophylla*: their ¹³C-NMR data. *Fitoterapia*, 70: 625-627.

Nuovi composti potenzialmente attivi nel trattamento di neuropatologie degenerative.

Responsabile: Franco Gatta (Laboratorio di chimica del farmaco)

Capone F., Oliverio A., Pomponi M., Marta M., Gatta F., Pavone F. (1999). Effects of the novel acetylcholinesterase inhibitor N-Octyl-1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoacridine on locomotor activity and avoidance learning in mice. *Neurobiology of learning and memory*, 71 (3): 301-307.

Porcelli F., Delfini M., Del Giudice M.R. (1999). The kinetic inhibition of acetylcholinesterase from human erythrocyte by tacrine and some tacrine derivatives. *Bioorganic chemistry*, 27: 197-205.

Separazione di composti chirali di interesse farmaceutico mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione.

Responsabile: Francesco La Torre (Laboratorio di chimica del farmaco)

Ferretti R., Gallinella B., La Torre F., Zanitti L. (1999). Direct resolution of isamoltane (CGP 361A) and enciprazine (WY 48624) enantiomers, using chiral high performance liquid chromatography. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, 22 (12): 1877-1892.

Farmacologia dell'età evolutiva.

Responsabile: Alberto Loizzo (Laboratorio di farmacologia)

d'Amore A., Loizzo A. (1999). Effects of neonatal treatment with Tyr-MIF-1 and naloxone on the long-term body weight gain induced by repeated postnatal stressful stimuli. *Peptides (New York)*, 20: 1425-1430.

Di Giannuario A., Pieretti S., Catalani A., Loizzo A. (1999). Orphanin FQ reduces morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens: a microdialysis study in rats. *Neuroscience letters*, 272: 183-186.

Loizzo S., Martis G., Attias L., Contu A., Loizzo A. (1999). Studio sull'andamento della mortalità per tumori nell'uomo in Sardegna. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, 11: 125-132.

Pieretti S., Dal Piaz V., Matucci R., Giovannoni M.P., Galli A. (1999). Antinociceptive activity of a 3(2H)-pyridazinone derivative in mice. *Life sciences (Oxford)*, 65 (13): 1381-1394.

Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastro C. (1999). Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. *Neuroscience letters*, 262: 147-150.

Tebano M.T., Luzi M., Palazzesi S., Pomponi M., Loizzo A. (1999). Effects of cholinergic drugs on neocortical EEG and flash-visual evoked potentials in the mouse. *Neuropsychobiology*, 40: 47-56.

Abuso, tossicodipendenze e sostanze ricreative.

Responsabile: Teodora Macchia (Laboratorio di biochimica clinica)

Mancinelli R., Gentili S., Guiducci M.S., Macchia T. (1999). Simple and reliable high-performance liquid chromatography fluorimetric procedure for the determination of amphetamine-derived designer drugs. *Journal of chromatography. Biomedical applications*, 735: 243-253.

Taggi F., Giustini M., Fondi G., De Santi A., Polidori G., Macchia T., Martorelli S., Lio T., Castellana G., Ceccanti M., Balducci G., Guidi A., Tatarelli R., Mancinelli I., Cialdini P. (1999). I giovani e la sicurezza stradale: comportamenti a rischio sulla strada e comportamenti a rischio in altri ambiti di vita (un approccio multirischio per la ricerca, la sorveglianza, la prevenzione). In: 55. *Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità e sicurezza 2000. L'ingorgo di fine millennio"*. Riva del Garda, 27-30 ottobre 1999. Milano, Automobile Club d'Italia. p. 231-241.

Modulazione farmacologica del processo apoptotico: ruolo del bilancio ossidativo.

Responsabile: Walter Malorni (Laboratorio di ultrastrutture)

Brancolini C., Marzinotto S., Edomi P., Agostoni E., Fiorentini C., Muller H.W., Schneider C. (1999). Rho-dependent regulation of cell spreading by the tetraspan membrane protein Gas3/PMP22. *Molecular biology of the cell*, 10: 2441-2459.

* Fiorentini C., Falzano L., Rivabene R., Fabbri A., Malorni W. (1999). N-Acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins. *FEBS letters*, 453: 124-128.

* Giovannini C., Straface E., Modesti D., Coni E., Cantafora A., De Vincenzi M., Malorni W., Masella R. (1999). Tyrosol, the major olive oil biophenol, protects against oxidized-LDL-induced injury in Caco-2 cells. *Journal of nutrition*, 129: 1269-1277.

Piredda L., Farrace M.G., Lo Bello M., Malorni W., Melino G., Petruzzelli R., Piacentini M. (1999). Identification of "tissue" transglutaminase binding proteins in neural cells committed to apoptosis. *FASEB journal*, 13: 355-364.

Straface E., Natalini B., Monti D., Franceschi C., Schettini G., Bisaglia M., Fumelli C., Pincelli C., Pellicciari R., Malorni W. (1999). C3-Fullero-tris-methanodicarboxylic acid protects epithelial cells from radiation-induced anoikia by influencing cell adhesion ability. *FEBS letters*, 454: 335-340.

* Zatterale A., Kelly F.J., Korkina L.G., Malorni W., Masella R., Monti D., Pagano G. (1999). Oxidative stress in cancer prone genetic diseases: a review. In: *Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile*. A cura di G. Benagiano, S. Carta, R. Guerra. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 35 (2): 205-209.

Modificazioni morfologiche, biochimiche e metaboliche, ed effetti dei farmaci nei modelli di patologie cerebrali vascolari in animali giovani e vecchi.

Responsabile: Annarita Meneguz (Laboratorio di farmacologia)

Camoni I., Meneguz A. (1999). Fitofarmaci, un beneficio ad alto costo. *Professione. Sanità pubblica e medicina pratica*, 3: 8-13.

Meneguz A., Fortuna S., Lorenzini P., Volpe M.T. (1999). Influence of urethane and ketamine on rat hepatic cytochrome P450 *in vivo*. *Experimental and toxicologic pathology*, 51: 392-396.

Modelli e metodi di valutazione del potenziale immunomodulante di xenobiotici.

Responsabile: Roberta Pacifici (Laboratorio di biochimica clinica)

Gandini L., Lenzi A., Lombardo F., Pacifici R., Dondero F. (1999). Immature germ

*Attività di ricerca. Progetti di ricerca d'Istituto***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

cell separation using a modified discontinuous Percoll gradient technique in human semen. *Human reproduction*, 14 (4): 1022-1027.

Mayer R., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA, "ecstasy"): recenti acquisizioni scientifiche. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcolismo*, 22 (3): 7-14.

Pacifici R., Zuccaro P., Farré M., Pichini S., Di Carlo S., Roser P.N., Ortuno J., Segura J., de La Torre R. (1999). Immunomodulating properties of MDMA alone and in combination with alcohol: a pilot study. *Life sciences (Oxford)*, 65 (26): 309-316.

* Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). The role of liquid chromatography-mass spectrometry in the determination of heroin and related opioids in biological fluids. *Mass spectrometry reviews*, 18: 119-130.

* Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of opiates and cocaine in hair as Trimethylsilyl derivatives using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, 23: 343-348.

Modulazione farmacologica della neurotrasmissione dopaminergica striatale in modelli di patologia dei gangli di base.

Responsabile: Patrizia Popoli (Laboratorio di farmacologia)

Ferré S., Popoli P., Rimondini R., Reggio R., Kehr J., Fuxe K. (1999). Adenosine A2A and group I metabotropic glutamate receptors synergistically modulate the binding characteristics of dopamine D2 receptors in the rat striatum. *Neuropharmacology*, 38 (1): 129-140.

Ferré S., Rimondini R., Popoli P., Reggio R., Pèzzola A., Hansson A.C., Andersson A., Fuxe K. (1999). Stimulation of adenosine A1 receptors attenuates dopamine D1 receptor-mediated increase of NGFI-A, c-fos and jun-B mRNA levels in the dopamine-denervated striatum and dopamine D1 receptor-mediated turning behaviour. *European journal of neuroscience*, 11: 3884-3892.

Popoli P., Pèzzola A., Reggio R., Tiburzi F. (1999). Selective agonists of metabotropic glutamate receptors elicit significant EEG effects when infused in the nucleus accumbens of rats. *European journal of pharmacology*, 367: 183-188.

Reggio R., Pèzzola A., Popoli P. (1999). The intrastriatal injection of an adenosine A2 receptor antagonist prevents frontal cortex EEG abnormalities in a rat model of Huntington's disease. *Brain research*, 831: 315-318.

Farmacoepidemiologia.

Responsabile: Roberto Raschetti (Laboratorio di epidemiologia e biostatistica)

Modulazione farmacologica della neurotrasmissione da aminoacidi eccitatori: possibili implicazioni terapeutiche per patologie del SNC.

Responsabile: Stefano Sagratella (Laboratorio di farmacologia)

* Fabbri A., Falzano L., Frank C., Donelli G., Matarrese P., Raimondi F., Fasano A., Fiorentini C. (1999). *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin modulates cytoskeletal organization and calcium homeostasis in intestinal cultured cells. *Infection and immunity*, 67 (3): 1139-1148.

Sabbatini M., Bronzetti E., Felici L., Fringuelli Ch., Sagratella S., Amenta F. (1999). NADPH-diaphorase histochemistry in the rat cerebral cortex and hippocampus: effect of electrolytic lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Mechanisms of ageing and development*, 107: 147-157.

* Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G. (1999). Two different ionotropic receptors are activated by ATP in rat microglia. *Journal of physiology*, 519 (3): 723-736.

Studio a livello cellulare e subcellulare di farmaci sul sistema immunitario.

Responsabile: Marina Viora (Laboratorio di immunologia)

Abuso e dipendenza da tabacco e sostanze stupefacenti.

Responsabile: Piergiorgio Zuccaro (Laboratorio di biochimica clinica)

Corcione S., Pichini S., Badia R., Segura J., de La Torre R. (1999). Quantitative aspects of drugs of abuse in urine samples: intercollaborative studies conducted in the European union. *Therapeutic drug monitoring*, 21: 653-660.

Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Pacifici R., Zuccaro P. (1999). Analysis of opiates in human hair by high-performance liquid chromatography. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, 22 (6): 873-884.

* Pichini S., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P., Pacifici R. (1999). The role of liquid chromatography-mass spectrometry in the determination of heroin and related opioids in biological fluids. *Mass spectrometry reviews*, 18: 119-130.

Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Palmeri A., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of lorazepam in plasma and urine as trimethylsilyl derivative using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography. Biomedical applications*, 732: 509-514.

* Pichini S., Pacifici R., Altieri I., Pellegrini M., Zuccaro P. (1999). Determination of opiates and cocaine in hair as Trimethylsilyl derivatives using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, 23: 343-348.

Tecnologie biomediche

Tecnologie per il sistema cardiovascolare.

Responsabile: Vincenzo Barbaro (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Barbaro V., Bartolini P., Bellocci F., Caruso F., Donato A., Gabrielli D., Militello C., Zecchi P. (1999). GSM cellular phones interference with implantable ventricular defibrillators. In: *Electricity and magnetism in biology and medicine*. F. Bersani (Ed.). New York, Kluwer Academic. p. 745-747.

Barbaro V., Bartolini P., Bellocci F., Caruso F., Donato A., Gabrielli D., Militello C., Montenero A.S., Zecchi P. (1999). Electromagnetic interference of digital and analog cellular telephones with implantable cardioverter defibrillators: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pacing and clinical electrophysiology*, 22 (4): 626-634.

Barbaro V., Bartolini P. (1999). External electromagnetic interference with implantable cardiac pacemakers and defibrillators. *Mediterranean journal of pacing and electrophysiology*, 1 (3): 128-133.

Grigioni M., Daniele C., Abbate M., Barbaro V. (1999). *Introduzione allo studio di stent coronarici*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/30). 105 p.

Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Calcagnini G., Barbaro V. (1999). Wear patterns from fatigue life testing of a prosthetic heart valve. *Wear*, 225-229: 743-748.

Attività di ricerca. Progetti di ricerca d'Istituto

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

Parnigotto P.P., Rocco F., Grigioni M., Dettin M., Zussa C., Di Bello C., Polesel E., Spinazzi R., Daniele C., Abbate M., Valfrè C., Conconi M.T. (1999). Tissue engineering of aortic heart valve on acellular matrix conduits: *in vitro* results. In: Proceedings of the European medical and biological engineering conference "EMBEC 99". Wien, November 4-7, 1999. *Medical and biological engineering and computing*, 37 (Suppl.2): 1512-1513.

Biocompatibilità di materiali per uso clinico: studi morfo-funzionali *in vitro* e *in vivo*.

Responsabile: Salvatore Caiazza (Laboratorio di ultrastrutture)

* Bedini R., Caiazza S., De Angelis G., Formisano G., Ioppolo P., Andreasi Bassi M., Uberti P. (1999). Studio *in vitro* delle prestazioni meccaniche di un sistema di perni endocanalari di ultima generazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (*Rapporti ISTISAN 99/3*). 66 p.

Caiazza S., Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M. (1999). The Pintucci's dacron tissue keratoprosthesis: scanning electron microscopy aspects of infection related failures in transcutaneous implants in dry eyes. *Anales del instituto Barraquer*, 28 (Suppl.): 71-75.

Calcabrini A., Rainaldi G., Santini M.T. (1999). Cytoskeletal rearrangement in K562 erythroleukaemic cells forced to grow on a positively charged polymer surface. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 10: 613-620.

Lamanna R., Motta A., Romano R., Rainaldi G., Flamma F., Pentimalli M., Tancredi T., Indovina P.L., Santini M.T. (1999). Forced adhesive growth of K562 leukemic cells that normally grow in suspension induces variations in membrane lipids and energy metabolism: a proton NMR study. *Journal of biomedical materials research*, 46: 171-178.

Perilli R., Caiazza S., Formisano G., Moschettini R., Fratto M., Longo F., Scordia G. (1999). Effetti dell'esposizione di colture di fibroblasti HF19 a sostanze viscoelastiche. *Bollettino d'oculistica*, 78 (1): 109-118.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: histological and ultrastructural aspects of the biointegration of the supporting element. *Anales del instituto Barraquer*, 28 (Suppl.): 161-165.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: long term results, postoperative care and revisions in dry eyes and in eyes with tear secretion. *Anales del instituto Barraquer*, 28 (Suppl.): 109-112.

Pintucci S., Pintucci F., Cecconi M., Caiazza S. (1999). The Pintucci's dacron tissue KP: how we improved the technique of implanting the KP in dry eyes and in eyes with sufficient tear secretion. *Anales del instituto Barraquer*, 28 (Suppl.): 51-56.

* Rainaldi G., Calcabrini A., Arancia G., Santini M.T. (1999). Differential expression of adhesion molecules (CD44, ICAM-1 and LFA-3) in cancer cells grown in monolayer or as multicellular spheroids. *Anticancer research*, 19: 1769-1778.

* Romano R., Lamanna R., Santini M.T., Indovina P.L. (1999). A new algorithm for NMR spectral normalization. *Journal of magnetic resonance (San Diego)*, 138: 115-122.

Santini M.T., Morelli G., Floridi A., Indovina P.L. (1999). The antioxidant n-acetylcysteine prevents the increase in the intracellular molecular oxygen concentration

induced by menadione in K562 cells as measured directly by the EPR probe fusinite. *Physica medica*, 15 (4): 261-268.

* Santini M.T., Rainaldi G., Indovina P.L. (1999). Multicellular tumour spheroids in radiation biology. *International journal of radiation biology*, 75 (7): 787-799.

* Santini M.T., Rainaldi G. (1999). Three-dimensional spheroid model in tumor biology. *Pathobiology (Basel)*, 67: 148-157.

Biomateriali e ingegneria dei tessuti.

Responsabile: Pietro Chistolini (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Altamura C., Majori M., Bedini R., Cantatore G. (1999). Esame comparativo della resistenza alla trazione di ricostruzioni post-endodontiche eseguite con perni in fibra di carbonio e vari tipi di adesivi. *Giornale italiano di endodonzia*, 13 (4): 184-189.

* Bedini R., Caiazza S., De Angelis G., Formisano G., Ioppolo P., Andreasi Bassi M., Uberti P. (1999). Studio in vitro delle prestazioni meccaniche di un sistema di perni endocanalari di ultima generazione. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 99/3). 66 p.

Ripari M., Maggiore C., Gallottini L., Bedini R., Ioppolo P., Uberti P. (1999). Studio in vitro sulla capacità di ritenzione di un sistema di perni in fibra di carbonio di ultima generazione. *Giornale italiano di endodonzia*, 14 (4): 190-200.

Sampalmieri F., Albergo G., Accarisi E., Bedini R. (1999). Riparazione di restauri protesici mediante resine composite. *Dental cadmos*, 17: 27-37.

Riabilitazione del sistema locomotore.

Responsabile: Velio Macellari (Laboratorio di ingegneria biomedica)

Macellari V., Giacomozzi C., Saggini R. (1999). Spatial-temporal parameters of gait: reference data and a statistical method for normality assessment. *Gait and posture (Oxford)*, 10 (2): 171-181.

Macellari V. (1999). Ingegneria medica: metodi di misura della prestazione motoria. *Fisioterapista (Milano)*, 5 (4): 61-67.

Studi dei meccanismi immunologici coinvolti nel rigetto dei trapianti allogenici e xenogenici.

Responsabile: Francesca Quintieri (Laboratorio di immunologia)

Disturbi mentali e neurologici

Ruolo fisiopatologico del Nerve Growth Factor (NGF) in fenomeni di stress/coping e nella regolazione di sensazioni nocicettive nell'adulto.

Responsabile: Enrico Alleva (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Alleva E., Santucci D. (1999). Le voci degli animali. In: *Senso e rumore. Frontiere e limiti dell'impresa scientifica*. Napoli, CUEN. p. 75-86.

Alleva E. (1999). NGF e stress. *Scienze (Milano)*, 369: 58-62.

Bersani G., Iannitelli A., Maselli P., Pancheri P., Aloe L., Angelucci F., Alleva E. (1999). Low nerve growth factor plasma levels in schizophrenic patients: a preliminary study. (Letter to the Editor). *Schizophrenia research*, 37: 197-203.

Attività di ricerca. Progetti di ricerca d'Istituto

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ

Brennan J.F., Santucci D., Branchi I., Alleva E. (1999). Ultrasonic vocalizations elicit orienting and associative reactions in preweanling mice. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 59: 23-30.

Calamandrei G., Cirulli F., Alleva E., Aloe L. (1999). Aspetti neurobiologici. In: *La sindrome di Williams, aspetti clinici e riabilitativi*. A cura di A. Giannotti, S. Vicari. Milano, Franco Angeli. p. 68-77.

Carere C., Casati R., de Acetis L., Perretta G., Cirulli F., Alleva E. (1999). Behavioural and nociceptive response in male and female spiny mice (*Acomys cahirinus*) upon exposure to snake odour. *Behavioural processes*, 47: 1-10.

Fiore M., Clayton N.S., Pistillo L., Angelucci F., Alleva E., Aloe L. (1999). Song behavior, NGF level and NPY distribution in the brain of adult male zebra finches. *Behavioural brain research*, 101: 85-92.

Levine S., Cirulli F. (1999). Stress e strategie di risposta. In: *Frontiere della vita*. Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana. Vol. 4. p. 99-109.

Vitale A., Alleva E. (1999). Ethological and welfare considerations in the study of aggression in rodents and nonhuman primates. In: *Animal models of human emotion and cognition*. M. Haug, R.E. Whalen (Eds). Washington, American Psychological Association. p. 283-295.

Studio delle interazioni tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario rilevanti per la patogenesi delle malattie infiammatorie e demielinizzanti.

Responsabile: Francesca Aloisi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Aloisi F., De Simone R., Columba-Cabezas S., Levi G. (1999). Opposite effects of interferon-gamma and prostaglandin E2 on tumor necrosis factor and interleukin-10 production in microglia: a regulatory loop controlling microglia pro- and anti-inflammatory activities. *Journal of neuroscience research*, 56: 571-580.

Aloisi F. (1999). The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. In: *The functional roles of glial cells in health and disease. Dialogue between glia and neurons*. R. Matsas, M. Tsacopoulos (Eds). *Advances in experimental medicine and biology*, 468: 123-133.

Modelli sperimentali di disturbi dell'apprendimento e di sindromi di ritardo mentale durante lo sviluppo.

Responsabile: Gemma Calamandrei (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Ricceri L., Usiello A., Valanzano A., Calamandrei G., Frick K., Berger-Sweeney J. (1999). Neonatal 192 IgG-saporin lesions of basal forebrain cholinergic neurons selectively impair response to spatial novelty in adult rats. *Behavioral neuroscience*, 113 (6): 1-12.

Vitale A. (1999). Alcuni spunti di riflessione sulla sperimentazione animale. In: *Bioetica e professione medico veterinaria*. MACRO Edizioni. p. 135-141.

Fattori psicobiologici di rischio o di protezione per disturbi del comportamento e vulnerabilità all'offerta di sostanze "ricreative" in età evolutiva.

Responsabile: Giovanni Laviola (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)

Laviola G., Adriani W., Terranova M.L., Gerra G. (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 23: 993-1010.

Terranova M.L., Cirulli F., Laviola G. (1999). Behavioral and hormonal effects of partner familiarity in periadolescent rat pairs upon novelty exposure. *Psychoneuroendocrinology*, 24: 639-656.

Fisiopatologia delle cellule gliali cerebrali.**Responsabile: Giulio Levi (Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema)**

* Aloisi F., Penna G., Polazzi E., Minghetti L., Adorini L. (1999). CD40-CD154 interaction and IFN-gamma are required for IL-12 but not prostaglandin E2 secretion by microglia during antigen presentation to Th1 cells. *Journal of immunology (Baltimore)*, 162: 1384-1391.

Minghetti L., Hughes P., Perry V.H. (1999). Restricted cyclooxygenase-2 expression in the central nervous system following acute and delayed-type hypersensitivity responses to bacillus Calmette-Guérin. *Neuroscience*, 92 (4): 1405-1415.

Minghetti L., Nicolini A., Polazzi E., Greco A., Levi G. (1999). Possible role of microglial prostanoids and free radicals in neuroprotection and neurodegeneration. In: *Functional roles of glial cells in health and disease: dialogue between glia and neurons*. R. Matsas, M. Tsacopoulos (Eds). New York, Kluwer Academic. p. 109-119.

Minghetti L., Nicolini A., Polazzi E., Greco A., Perretti M., Parente L., Levi G. (1999). Down-regulation of microglial cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by lipocortin 1. *British journal of pharmacology*, 126: 1307-1314.

Minghetti L., Walsh D.T., Levi G., Perry V.H. (1999). *In vivo* expression of cyclooxygenase-2 in rat brain following intraparenchymal injection of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 58 (11): 1184-1191.

Slepko N., Patrizio M., Levi G. (1999). Expression and translocation of protein kinase C isoforms in rat microglial and astroglial cultures. *Journal of neuroscience research*, 57: 33-38.

* Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G. (1999). Two different ionotropic receptors are activated by ATP in rat microglia. *Journal of physiology*, 519 (3): 723-736.

Ruolo delle proteine del citoscheletro nell'organizzazione di compartimenti neuronali specializzati e loro coinvolgimento in patologie neuromuscolari.**Responsabile: Tamara Petrucci (Laboratorio di biologia cellulare)**

Cavallesi M., Macchia G., Barca S., Defilippi P., Tarone G., Petrucci T.C. (1999). Association of the dystroglycan complex isolated from bovine brain synaptosomes with proteins involved in signal transduction. *Journal of neurochemistry*, 72: 1648-1655.

* Di Stasi A.M.M., Mallozzi C., Macchia G., Petrucci T.C., Minetti M. (1999). Peroxynitrite induces tyrosine nitration and modulates tyrosine phosphorylation of synaptic proteins. *Journal of neurochemistry*, 73: 727-735.

Di Stasio E., Sciandra F., Maras B., Di Tommaso F., Petrucci T.C., Giardina B., Brancaccio A. (1999). Structural and functional analysis of the N-terminal extracellular region of beta-dystroglycan. *Biochemical and biophysical research communications*, 266: 274-278.

* Maciocè P., Gandolfi N., Leung C.L., Chin S.S.M., Malchiodi Albedi F., Ceccarini M., Petrucci T.C., Liem R.K.H. (1999). Characterization of NF-L and beta-II-spectrin interaction in live cells. *Experimental cell research*, 250: 142-154.

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo e degli animali causate da agenti infettivi non convenzionali.**Responsabile: Maurizio Pocchiari (Laboratorio di virologia)**

Agrimi U., Ru G., Cardone F., Pocchiari M., Caramelli M. (1999). Epidemic of

*Attività di ricerca. Progetti di ricerca d'Istituto***ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ**

transmissible spongiform encephalopathy in sheep and goats in Italy. *Lancet (British ed.)*, 353 (9152): 560-561.

Cardone F., Liu Q.G., Petraroli R., Ladogana A., D'Alessandro M., Arpino C., Di Bari M., Macchi G., Pocchiari M. (1999). Prion protein glycoform analysis in familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Brain research bulletin*, 49 (6): 429-433.

Cardone F., Pocchiari M. (1999). Metodologie e tecniche nello studio delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane. *Bollettino di microbiologia e indagini di laboratorio*, 5 (2): 7-22.

Ingrosso L., Pisani F., Pocchiari M. (1999). Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *Journal of general virology*, 80: 3043-3047.

* Vetrugno V., Malchow M., Liu Q.G., Marziali G., Battistini A., Pocchiari M. (1999). Expression of wild-type and V210I mutant prion protein in human neuroblastoma cells. *Neuroscience letters*, 270: 41-44.

Tumori

Interazione tra agenti antineoplastici e strutture subcellulari in cellule tumorali farmacoresistenti.

Responsabile: Giuseppe Arancia (Laboratorio di ultrastrutture)

Bordi F., Cametti C., Motta A., Diociaiuti M., Molinari A. (1999). Interactions of anthracyclines with zwitterionic phospholipid monolayers at the air-water interface. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, 49: 51-56.

* Rainaldi G., Calcabrini A., Arancia G., Santini M.T. (1999). Differential expression of adhesion molecules (CD44, ICAM-1 and LFA-3) in cancer cells grown in monolayer or as multicellular spheroids. *Anticancer research*, 19: 1769-1778.

* Rosi A., Luciani A.M., Matarrese P., Arancia G., Viti V., Guidoni L. (1999). ¹H MRS lipid signal modulation and morphological and ultrastructural changes related to tumor cell proliferation. *Magnetic resonance in medicine*, 42: 248-257.

Ruolo delle citochine e dei fattori di trascrizione da esse indotti nel controllo della proliferazione e del differenziamento.

Responsabile: Angela Battistini (Laboratorio di virologia)

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Orsatti R., Benedetti E., Marziali G., Hiscott J., Battistini A. (1999). Activation and repression of the 2-5A synthetase and p21 gene promoters by IRF-1 and IRF-2. *Oncogene (Basingstoke)*, 18 (12): 2129-2137.

* Coccia E.M., Del Russo N., Stellacci E., Testa U., Marziali G., Battistini A. (1999). STAT1 activation during monocyte to macrophage maturation: role of adhesion molecules. *International immunology*, 11 (7): 1075-1083.

* Coccia E.M., Passini N., Battistini A., Pini C., Sinigaglia F., Rogge L. (1999). Interleukin-12 induces expression of interferon regulatory factor-1 via signal transducer and activator of transcription-4 in human T helper type 1 cells. *Journal of biological chemistry*, 274 (10): 6698-6703.

* Marziali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Mantovani R., Testa U., Battistini A. (1999). The activity of the CCAAT-box binding factor NF-Y is modulated through the regulated

expression of its A subunit during monocyte to macrophage differentiation: regulation of tissue-specific genes through a ubiquitous transcription factor. *Blood*, 93 (2): 519-526.

* Marzali G., Perrotti E., Ilari R., Coccia E.M., Testa U., Battistini A. (1999). Transcriptional regulation of the Ferritin H-Chain and transferrin receptor in hematopoietic cells. Proceedings of the 28. Annual scientific meeting of the international society for experimental hematology (ISEH). Montecarlo, July 10-14, 1999. In: *Molecular biology of haematopoiesis*. N.G. Abraham, R.K. Shadduck, A.S. Levine, F. Takaku (Eds). Andover, Intercept. Vol. 6. p. 391-402.

Percario Z.A., Giandomenico V., Fiorucci G., Chiantore Maria V., Vannucchi S., Hiscott J., Affabris E., Romeo G. (1999). Retinoic acid is able to induce interferon regulatory factor 1 in squamous carcinoma cells via a STAT-1 independent signalling pathway. *Cell growth and differentiation*, 10: 263-270.

* Sposi N.M., Marzali G., Pelosi E., Battistini A., Testa U., Peschle C. (1999). Pattern of PU.1 binding to M-CSF receptor promoter during monocyte to macrophage maturation. In: *Molecular biology of hematopoiesis 6*. N.G. Abraham (Ed.). New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 263-267.

* Vetrugno V., Malchow M., Liu Q.G., Marzali G., Battistini A., Pocchiari M. (1999). Expression of wild-type and V210I mutant prion protein in human neuroblastoma cells. *Neuroscience letters*, 270: 41-44.

Danno e riparazione del DNA nella eziopatogenesi dei tumori.

Responsabile: Margherita Bignami (Laboratorio di tossicologia comparata e ecotossicologia)

Aquilina G., Crescenzi M., Bignami M. (1999). Mismatch repair, G2/M cell cycle arrest and lethality after DNA damage. *Carcinogenesis (New York)*, 20 (12): 2317-2325.

Humbert O., Fiumicino S., Aquilina G., Branch P., Oda S., Zijno A., Karran P., Bignami M. (1999). Mismatch repair and differential sensitivity of mouse and human cells to methylating agents. *Carcinogenesis (New York)*, 20 (2): 205-214.

Lettieri T., Marra G., Aquilina G., Bignami M., Crompton N.E.A., Palombo F., Jiricny J. (1999). Effect of hMSH6 cDNA expression on the phenotype of mismatch repair-deficient colon cancer cell line HCT15. *Carcinogenesis (New York)*, 20 (3): 373-382.

O'Discroll M., Martinelli S., Ciotta C., Karran P. (1999). Combined mismatch and nucleotide excision repair defects in a human cell line: mismatch repair processes methylation but not UV-or ionizing radiation -induced DNA damage. *Carcinogenesis (New York)*, 20 (5): 799-804.

Regolazione genica nei melanomi e in neoplasie di diversa origine.

Responsabile: Alessandra Carè (Laboratorio di ematologia e oncologia)

* Carè A., Valtieri M., Mattia G., Meccia E., Masella B., Luchetti L., Felicetti F., Colombo M.P., Peschle C. (1999). Enforced expression of HOXB7 promotes hematopoietic stem cell proliferation and myeloid-restricted progenitor differentiation. *Oncogene (Basingstoke)*, 18 (11): 1993-2001.

Analisi topologica della P-glicoproteina in cellule tumorali umane a fenotipo MDR.

Responsabile: Maurizio Cianfriglia (Laboratorio di immunologia)

Ruolo degli interferoni e di altre citochine macrofagiche nel controllo della crescita neoplastica e sviluppo di nuove terapie antitumorali.

Responsabile: Maria Ferrantini (Laboratorio di virologia)