

SENATO DELLA REPUBBLICA

— XI LEGISLATURA —

Doc. XXXVI

n. 1

RELAZIONE

sul programma dell'Istituto superiore
di Sanità per l'esercizio finanziario
1992 e sui risultati dell'attività svolta
nell'esercizio 1990

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

Presentata dal Ministro della Sanità

(DE LORENZO)

—————
Comunicata alla Presidenza il 16 ottobre 1992
—————

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Relazione del Ministro per la Sanità al Parlamento sul programma dell'Istituto Superiore di Sanità per l'esercizio finanziario 1992 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1990, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519.

Mar 92, 252 p. Rapporti ISTISAN 92/9 (In Italiano)

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1990 e i programmi futuri per il 1992. La relazione presenta informazioni sulla struttura dell'Istituto e fornisce dati sintetici sull'attività istituzionale. Sono evidenziati alcuni risultati significativi ottenuti nell'ambito dell'attività di ricerca, controllo, sorveglianza e didattica. Viene infine data una sintesi dell'attività svolta nell'ambito dei cinque progetti di ricerca (Ambiente, Farmaci, Patologia Infettiva, Patologia Non Infettiva, Sicurezza d'Uso degli Alimenti), suddivisi in sottoprogetti, con l'elenco dei contributi pubblicati nel 1990.

Parole chiave: Istituto Superiore di Sanità, Relazioni annuali.

Istituto Superiore di Sanità, Rome (Italy)

Report of the Minister of Health to the Parliament on the programme of the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) for the financial year 1992 and on the results of the activities carried out in 1990, according to art. 25 of the Law August 7, 1973, n. 519.

Mar 92, 252 p. Rapporti ISTISAN (ISTISAN Reports) 92/9 (In Italian)

The results of the activities carried out at the Istituto Superiore di Sanità in 1990 and the future programmes are here presented. The report contains information the structure of the Institute and data on institutional activities. Some of the most significant results achieved in the fields of research, control, surveillance and didactics are also emphasized. A synthesis of the activities carried out within the five research projects (Environment, Drugs, Infectious Pathology, Non Infectious Pathology, Use Safety in Food), each one divided into subprojects, with a list of the papers published in 1990 is finally presented.

Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità.

INDICE

Istituto Superiore di Sanità	<i>p.</i>	1
Comitato amministrativo e Comitato scientifico	<i>p.</i>	2
Laboratori	<i>p.</i>	3
Servizi	<i>p.</i>	4
Dati sintetici sull'attività istituzionale	<i>p.</i>	5
Tabella 1 - Personale in servizio, ex DPR 285/1988	<i>p.</i>	10
Tabella 2 - Fondi Assegnati	<i>p.</i>	10
Tabella 3 - Consuntivo delle entrate	<i>p.</i>	11
Tabella 4 - Convenzioni	<i>p.</i>	11
Tabella 5 - Attività di controllo e consulenza	<i>p.</i>	12
Tabella 6 - Attività della Commissione per l'accentramento dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione	<i>p.</i>	15
Tabella 7 - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare	<i>p.</i>	15
Tabella 8 - Ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (<i>Legge 2/12/1975, N. 644</i> e <i>DPR 16/6/1977, N. 409</i>)	<i>p.</i>	16
Tabella 9 - Pubblicazioni	<i>p.</i>	17
Tabella 10 - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto	<i>p.</i>	17
Tabella 11 - Ospiti e visitatori	<i>p.</i>	17
Selezione esemplificativa di attività istituzionali	<i>p.</i>	19
Attività di ricerca	<i>p.</i>	21
Attività di controllo, sorveglianza e prevenzione	<i>p.</i>	29
Attività culturale e didattica	<i>p.</i>	79
Progetti di ricerca	<i>p.</i>	99
Introduzione	<i>p.</i>	101
Progetto Ambiente	<i>p.</i>	103
Progetto Farmaci	<i>p.</i>	155
Progetto Patologia Infettiva	<i>p.</i>	177
Progetto Patologia non Infettiva	<i>p.</i>	213
Progetto Sicurezza d'Uso degli Alimenti	<i>p.</i>	247

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

ISTITUTO SUPERIORE di SANITA'

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza tecnico-scientifica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934, dipende dal Ministro per la Sanità ed è dotato di strutture ed ordinamenti particolari e di autonomia scientifica. Dal 1978, sulla base dell'art. 9 della Legge del 23 dicembre n. 833, l'Istituto è l'organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale. Si articola attualmente in 20 Laboratori, 7 Servizi tecnici, i Servizi amministrativi e del Personale e la Biblioteca.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria, l'Istituto esplica attività di ricerca scientifica ai fini della tutela della salute pubblica; esegue controlli di Stato, controlli analitici ed esami tecnici di progetti per la parte igienico-sanitaria; elabora norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, prodotti, attività ed opere nel settore igienico-sanitario; provvede alla conservazione, distribuzione e preparazione degli standard biologici; compie indagini in relazione all'ambiente (assetto territoriale, acque, aria, suolo); esercita vigilanza sugli istituti zooprofilattici; promuove ed organizza convegni e corsi di aggiornamento ed addestramento tecnico-scientifico per gli operatori sanitari del paese; provvede all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo; collabora con il Ministro per la Sanità all'elaborazione ed attuazione della programmazione sanitaria.

L'Istituto collabora con le unità sanitarie locali, tramite le regioni, e con le regioni stesse su richiesta di queste ultime, fornendo le informazioni e le consulenze eventualmente necessarie.

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

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Si riporta di seguito la composizione degli "Organi collegiali" dell'Istituto e la sua articolazione in Laboratori e Servizi relativa all'anno 1990.

**Comitato
amministrativo**

Maria Pia Garavaglia (*Sottosegretario di Stato del Ministro per la Sanità*)

Francesco Antonio Manzoli (*Direttore ISS*)

Giuliano D'Agnolo, Aurelia Sargentini,
Angelo Stacchini (*Direttori di Laboratorio ISS*)

Luigi Basilico, Raffaele Belardi, Vincenzo Cavaliere, Enrico Del Vecchio, Elisa Lamparelli, Giovanni Mazzotti, Gaetano Merzario (*Esperti*)

Bruno Sciotti (*Direttore dei Servizi amministrativi e del Personale ISS*)

Carlo Delfini, Massimo De Vincenzi, Aldo Romagnoli
(*Rappresentanti del Personale ISS*)

Comitato scientifico

Francesco Antonio Manzoli (*Direttore ISS*)

Alberto Albertini, Giovanni Alterio, Tito Berti, Eva Buiatti, Giuseppe R. Burgio, Filippo Capurso, Sergio Cerquiglini, Paolo Cescon, Enrico Garaci, Natalino Guernelli, Luigi Mariani, Antonio Moccaldi, Rodolfo Paoletti, Guido Rondanelli, Alfredo Salerno, Tullio Seppilli, Francesco Spinelli, Lorenzo Tomatis, Umberto Valente, Giancarlo Vanini (*Esperti*)

Direttori di Laboratorio dell'ISS (*i nominativi sono riportati nell'ambito dei Laboratori*)

Pietro Augusto Battaglia, Alfonso Di Muccio, Gino Farchi
(*Rappresentanti dei ricercatori*)

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Laboratori

Alimenti

Direttore: Angelo Stacchini

Batteriologia e Micologia Medica

Direttore: Antonio Cassone

Biochimica Clinica

Direttore: Ustik Avico

Biologia Cellulare

Direttore: Giuliano D'Agnolo

Chimica del Farmaco

Direttore: Carlo Giulio Casinovi (fino al 27/09/1990)
Maurizio Cignitti (dal 29/09/1990)

Ematologia ed Oncologia

Direttore: Cesare Peschle

Epidemiologia e Biostatistica

Direttore: Alessandro Menotti

Farmacologia

Direttore: Vincenzo Longo (fino al 31/08/1990)
Hanna Maria Michalek (f.f.) (dall'1/09/1990)

Fisica

Direttore: Eugenio Tabet

Fisiopatologia di Organo e Sistema

Direttore: Giorgio Bignami

Igiene Ambientale

Direttore: Silvano De Fulvio

Immunologia

Direttore: Giuseppe Vicari

Ingegneria Biomedica

Direttore: Aurelia Sargentini

Medicina Veterinaria

Direttore: Giordano De Felip (fino al 31/07/1990)
Ennio Palliola (f.f.) (dall'1/08/1990)

Metabolismo e Biochimica Patologica

Direttore: Salvatore Carta

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Servizi tecnici

Parassitologia

Direttore: Adriano Mantovani

Tossicologia Applicata

Direttore: Ivano Camoni

Tossicologia Applicata ed Ecotossicologia

Direttore: Angelo Carere

Ultrastrutture

Direttore: Gianfranco Donelli

Virologia

Direttore: Giovanni Battista Rossi

Segreteria per le Attività Culturali

Direttori: Emilia Elliot (f.f.)

Servizio per la Attività Editoriali

Direttore: Vilma Alberani (f.f.)

Servizio Biologico

Direttore: Aristide Carilli

Servizio Documentazione

Direttore: Adriana Dracos (f.f.)

Servizio Elaborazione Dati

Direttore: Giorgio Cortellessa (f.f.)

Ufficio Tecnico

Direttore: Paolo Casini

Biblioteca

Direttore: Maria Teresa Berruti

**Servizi amministrativi
e del Personale**

Direttore: Bruno Sciotti

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**DATI SINTETICI
SULL'ATTIVITA' ISTITUZIONALE**

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

I dati relativi alla struttura, alle attività svolte e ai fondi assegnati all'Istituto vengono riportati nella tabelle allegate a questa prima sezione della relazione.

La Tabella 1, relativa alla situazione del personale in servizio, mostra un aumento nel numero complessivo del personale di ruolo che viene ripartito quest'anno in base alle nuove qualifiche previste dal DPR 285/1988.

I dati sulla gestione dei fondi intra- ed extra-murali sono analizzati nelle Tabelle 2 e 3, che riportano rispettivamente la gestione di competenza ed il consuntivo delle entrate derivanti dai servizi prestati dall'Istituto.

E' da notare in particolare nella Tabella 2, sotto la voce "Finanziamenti da altri enti", che l'ISS, come è ormai prassi consolidata in tutti i maggiori istituti scientifici italiani ed esteri, si avvale della collaborazione di strutture pubbliche, enti ed organizzazioni di ricerca a livello nazionale, comunitario ed internazionale, ricevendone contributi, gestiti dall'Istituto stesso, per ricerche particolari inerenti ai suoi compiti istituzionali. Questa possibilità di poter contare su fondi extra-bilancio è stata riconosciuta all'Istituto dall'articolo 2 della Legge 7 agosto 1973, n. 519, che rinvia per le modalità di rendicontazione alla disciplina generale di cui all'art. 9 della Legge 1041 del 1971.

Le istituzioni di ricerca scientifica si avvalgono in tutto il mondo di "contratti di ricerca" stipulati con organizzazioni pubbliche e private per lo svolgimento di studi ed indagini di mutuo interesse afferenti ai propri settori istituzionali. Il fatto che l'ISS possa oggi contare su un notevole numero di finanziamenti esterni sottolinea la sua credibilità scientifica, costruita accuratamente fin dai primi anni della sua istituzione con la partecipazione ai lavori della comunità scientifica e degli organismi internazionali. Questa partecipazione a programmi nazionali e sovranazionali può avvenire soltanto se si hanno adeguate risorse finanziarie e meccanismi agili di gestione.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

E' da aggiungere al riguardo che proprio grazie agli apporti provenienti dall'esterno l'Istituto è stato rivitalizzato in anni nei quali la scarsa dotazione dei fondi di bilancio rischiava di comprometterne l'attività.

L'emanazione di una nuova normativa di autorizzazione delle gestioni fuori bilancio ripristinerebbe lo *status quo ante* e costituirebbe un apprezzamento della validità dell'attività svolta dall'Istituto e delle sue capacità di autodeterminazione.

Si ritiene, pertanto, che nell'attuale momento di intensa attività debba essere ripensato il modello di gestione dell'Istituto in modo che gli sia consentito di governare armoniosamente la propria crescita e di compiere ulteriori progressi ai fini della tutela sanitaria del paese.

Il quadro delle convenzioni di ricerca stipulate con altri enti è dato in Tabella 4.

I dati relativi alle attività di controllo, ispezione e consulenza vengono riportati, suddivisi per aree di ricerca, nella Tabella 5.

Nella Tabella 6 è riassunta l'attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma elle, Art. 1 della Legge 7 agosto 1973, n. 519), mentre nella Tabella 7 è fornita la situazione relativa alle autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di risonanza magnetica nucleare.

La Tabella 8 riporta il numero delle ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (Legge 2 dicembre 1975, n. 644 e DPR del 16 giugno 1977, n. 409).

Nella Tabella 9 viene indicato il numero complessivo dei contributi tecnico-scientifici (articoli su riviste italiane ed estere, rapporti tecnici, monografie e pubblica-

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

zioni di vario genere) pubblicati dal personale dell'Istituto.

L'attività didattica svolta in Istituto viene mostrata nella Tabella 10. Si registra in proposito, rispetto allo scorso anno, un sensibile incremento nel numero dei congressi organizzati e nella partecipazione del personale dell'ISS a conferenze, seminari e riunioni.

Nella Tabella 11 vengono infine riportati i dati relativi al numero dei borsisti, dei contrattisti, degli ospiti e dei visitatori accolti in Istituto.

Va infine ricordato che il DM n. 454 del 27 dicembre 1990 ha istituito, nell'ambito dei servizi tecnici dell'Istituto, il *Servizio di Prevenzione e Sicurezza del Lavoro*, realizzando un'aspettativa che risale al gennaio 1982, quando l'allora Direttore, su conforme parere del Consiglio dei Direttori di Laboratorio, istituiva una Commissione con il compito di acquisire gli elementi conoscitivi necessari alla individuazione e valutazione delle situazioni di rischio eventualmente presenti nei diversi Laboratori e Servizi. I rilievi emersi dall'indagine conoscitiva effettuata, raccolti in una apposita relazione, portarono a responsabilizzare maggiormente i Direttori di Laboratorio e di Servizio, che dovevano avvalersi di proprie commissioni consultive per seguire l'evoluzione delle presumibili situazioni di rischio, e a prevedere l'istituzione di un "Ufficio per la sicurezza" a livello di Istituto.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 1. - *Personale in servizio, ex DPR 285/1988*

Dirigenti di ricerca	102
Ricercatori	223
Dirigenti amministrativi	13
Funzionari amministrativi	85
Specialisti tecnici enti ricerca	316
Assistenti tecnici	538
Assistenti di amministrazione	120
Operatori tecnici	13
Totale	1.410

Tabella 2. - *Fondi assegnati (milioni di lire)*

<i>Gestione di competenza</i>	
Acquisto di beni e servizi	27.178
Spese per il personale	56.989
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000
AIDS	55.000 *
Totale	143.167

* Di cui 40.000 ML per ricerca e sviluppo e 15.000 ML per borse di studio e corsi di formazione

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 2. - *Segue*

<i>Finanziamenti da altri enti</i>	
CNR	473
Ministero Affari Esteri	20.212
Altri enti pubblici e locali	2.115
Finanziamenti dall'estero	3.230
Altre amministrazioni centrali	1.375
Totale Gestione di competenza	143.167
Totale Finanziamenti da altri enti	27.405
Totale	170.572

Tabella 3. - *Consuntivo delle entrate (milioni di lire)*

<i>Controlli e altri servizi prestati</i>	
Entrate	1.079

Tabella 4. - *Convenzioni*

OMS	5
CEE	23
CNR	26
Altre	114
Totale	168

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 5. - Attività di controllo e consulenza

Settori e tipi di attività	Controlli	Ispezioni	Pareri
MALATTIE INFETTIVE			
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	667	-	15
Identificazione e tipizzazione di ceppi di germi patogeni	1.682	-	-
Identificazione e tipizzazione di ceppi di virus influenzali	46	-	-
Totale	2.395	-	15
AMBIENTE			
Analisi chimiche dell'aria	-	-	21
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	87	3	10
Analisi chimiche e microbiologiche di fanghi industriali e civili	27	-	-
Analisi diagnostiche per malattie lisosomiali	150	-	-
Analisi di ipotiroidismo congenito	15	-	10
Analisi quali-quantitative di amianto ed altre fibre minerali	113	-	7
Attività industriali	2	-	21
Controlli biotossicologici	135	1	5
Controlli di qualità	2	-	3
Indagini ambientali	4	-	10
Microinquinanti tossici	-	-	3
Pesticidi	126	1	224
Radiazioni ionizzanti	3	-	19
Radiazioni non ionizzanti	2	-	11
Sostanze e preparati pericolosi:			
- Analisi chimiche della contaminazione da PCDD e affini	100	-	54
- Mutagenesi-cancerogenesi	-	-	12
- Valutazioni chimico-tossicologiche	7	3	24
Totale	773	8	434

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 5. - *Segue*

Settori e tipi di attività	Controlli Ispezioni Pareri		
FARMACI			
Additivi per uso zootecnico	-	-	2
Diagnostici	303	-	16
Plasma ed emoderivati:			
- Immunoglobuline	40	4	39
- Altri emoderivati	-	1	-
Presidi chimici	1	-	-
Presidi medico-chirurgici	581	-	558
Procedure per studi tossicologici	-	-	1
Prodotti vari	8	-	-
Protocolli RIA per HBsAg di emoderivati	-	-	644
Sieri e vaccini per uso umano:			
- Sieri	-	-	4
- Vaccini batterici	86	4	11
- Vaccini polisaccaridici	-	-	1
- Vaccini virali	295	2	12
Sieri e vaccini per uso veterinario:			
- Sieri	4	-	-
- Vaccini batterici	18	-	10
- Vaccini virali	55	-	44
Soluzioni infusionali	30	-	-
Sostanze ad azione curarizzante	72	-	-
Specialità medicinali	148	-	441
Valutazioni tossicologiche	-	-	1
Totale	1.641	11	1.784
ALIMENTI			
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	537	-	30
Alimenti lipidici	463	-	10

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 5. - *Segue*

Settori e tipi di attività	Controlli	Ispezioni	Pareri
ALIMENTI (segue)			
Chimica dei cereali	323	-	25
Contaminazione alimentare legata ai contenitori	35	-	30
Controlli istologici, biologici e biotossicologici	41	-	1
Dietetici	228	-	11
Igiene delle tecnologie alimentari	569	-	12
Microbiologia degli alimenti	699	2	10
Preparati anabolizzanti	2	-	1
Residui di sostanze aromatizzanti	845	-	16
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	265	-	328
Valutazioni tossicologiche	-	-	4
Totale	4.007	2	478
VARIE			
Analisi elementari	3.005	-	6
Altre analisi	-	-	4
Apparecchiature RMN	37	26	25
Controllo delle Buone Pratiche di Laboratorio	-	-	2
Cosmetici	1	21	10
Epidemiologia veterinaria	-	1	2
Problemi sanitari	36	7	48
Ricerca e consulenza scientifica per istituzioni pubbliche	-	-	1
Totale	3.079	55	98
TOTALE	11.895	76	2.809

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

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

Pratiche pervenute	
<i>Espletate:</i>	
- con parere favorevole	24
- con parere non favorevole	1
- in corso di esame	17
<i>Restituite al Ministero</i>	2
<i>Ritirate dalle Ditte</i>	3
Totale	47

Tabella 7. - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare

<i>Domande di autorizzazione all'installazione e uso di apparecchiature RMN ad uso diagnostico</i>	
Presidi pubblici	3
Presidi privati	34
<i>Apparecchiature RMN ad uso diagnostico autorizzate all'installazione</i>	
Presidi pubblici	4
Presidi privati	3
<i>Apparecchiature RMN ad uso diagnostico installate</i>	
Presidi pubblici	2
Presidi privati	25

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 8. - Ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni prelievo e al trapianto terapeutico di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, N. 644 e DPR 16/6/1977, N. 409)

Organi	N. ispezioni
Cornea:	
prelievo	2
trapianto	3
prelievo e trapianto	7
Cuore:	
trapianto	1
Cute:	
trapianto	1
Fegato:	
trapianto	4
prelievo e trapianto	1
Osso:	
trapianto	2
Pancreas:	
trapianto	3
prelievo e trapianto	1
Polmone:	
trapianto	2
prelievo e trapianto	2
Rene:	
trapianto	3
prelievo e trapianto	4
Totale	36

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

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

Tabella 9. - Pubblicazioni *

Articoli su riviste a diffusione nazionale	257
Articoli su riviste a diffusione internazionale	300
Monografie e Atti di congressi	144
Rapporti tecnici	94

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

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

Congressi	56
Corsi	43
Conferenze e Seminari	61
Riunioni	131

Tabella 11. - Ospiti e visitatori

Borsisti	30
Contrattisti	324
Ospiti	246
Visitatori	50

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

SELEZIONE ESEMPLIFICATIVA DI ATTIVITA' ISTITUZIONALI

Prima di passare alla presentazione analitica dei principali risultati conseguiti nell'ambito delle linee di ricerca afferenti ai diversi Progetti d'Istituto, si riportano in maggior dettaglio alcuni esempi di attività svolte nel corso dell'anno sia nei settori della ricerca che in quelli del controllo, della sorveglianza della didattica.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI RICERCA

***Purificazione completa
delle cellule staminali
e dei progenitori
emopoietici del sangue
periferico umano***

La produzione delle cellule del sangue periferico deriva dalla proliferazione e differenziazione delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici. Le cellule staminali possiedono la capacità di autoreplicazione e di differenziazione verso i progenitori. Questi ultimi sono ancora altamente indifferenziati, ma sono già "indirizzati" verso una o più linee emopoietiche, e vengono definiti funzionalmente come unità formanti colonie (CFU) o "bursts" (BFU) in colture clonogenetiche. Si distinguono cellule progenitrici della serie eritroide (BFU-E e CFU-E, progenitori iniziali e più differenziati rispettivamente), della serie granulocitica (CFU-GM, CFU-GeCFU-M), della serie megacariocitaria (BFU-MK, CFU-MK), e progenitori multipotenti per la serie eritroide, granulocitica e megacariocitaria (CFU-GEMM).

La proliferazione e la differenziazione delle cellule progenitrici sono modulate da specifici "growth factors" (GFs), denominati "colony-stimulating factors" (CSFs) o interleuchine (ILs), che vengono fisiologicamente rilasciati da cellule accessorie (monociti-macrofagi, linfociti T e NK). La IL-3 e il GM-CSF inducono la differenziazione dei progenitori iniziali (BFU-E e CFU-GM), mentre l'eritropoietina (Ep), il G-CSF e l'M-CSF agiscono essenzialmente sulla differenziazione dei progenitori più avanzati (CFU-E, CFU-G e CFU-M rispettivamente).

Uno dei maggiori fattori limitanti nell'analisi cellulare e molecolare degli stadi iniziali dell'emopoiesi è rappresentato dalla rarità dei progenitori, sia nel sangue periferico come nel midollo osseo (<0,1% e <0,5-1% delle cellule nucleate totali rispettivamente). In effetti, le colture clonogeniche sono state sinora effettuate piastrando i progenitori emopoietici insieme ad un gran numero di cellule emopoietiche differenziate (precursori) e di cellule accessorie: queste ultime rilasciano, in forma variabile da esperimento ad esperimento, GFs "endogeni", che mascherano l'effetto di quelli esogeni addizionati alle colture, ostacolando la ri-

producibilità e l'interpretazione dei dati.

Di conseguenza, notevoli sforzi sono stati compiuti in questi ultimi anni al fine di ottenere la purificazione dei progenitori emopoietici, mediante metodologie basate sulle caratteristiche chimico-fisiche differenziali dei progenitori rispetto ai precursori e alle cellule accessorie. Parziali successi sono stati ottenuti utilizzando parametri fisici (volume e densità cellulari), ovvero anticorpi monoclonali diretti contro specifici antigeni di membrana e successiva lisi da complemento, o ancora tecniche di immuno-rosettaggio, immuno-assorbimento alla plastica o immunofluorescenza e separazione mediante citofluorimetro (fluorescence-activated cell-sorter, FACS). Queste metodiche hanno consentito una purificazione parziale dei progenitori, quasi sempre abbinata ad un loro assai modesto recupero.

Recentemente, risultati più soddisfacenti sono stati ottenuti da Spangrude *et al.* (*Science*, 1988) nella purificazione delle cellule staminali murine, utilizzando una tecnica combinata di separazione al negativo e quindi al positivo mediante anticorpi monoclonali e biglie magnetiche. In parallelo, sono stati compiuti progressi fondamentali nella caratterizzazione di alcuni antigeni di membrana espressi dai progenitori umani. Di particolare interesse risultano il CD33 e il CD34: entrambi sono espressi su gran parte dei progenitori del midollo osseo, ma solo il CD34 è espresso sui progenitori iniziali e sugli elementi staminali. In effetti, le cellule CD34⁺CD33⁻ del midollo sono capaci di ricostituire la linfoematopoiesi nei babbuini irradiati letalmente. Inoltre, gli elementi CD34⁺ del sangue periferico di pazienti affetti da linfoma e trattati con alte dosi di ciclofosfamide e GM-CSF sono state utilizzate con successo nel trapianto autologo.

Traendo spunto da queste acquisizioni, è stata messa a punto in Istituto una nuova metodologia per la purificazione completa delle cellule staminali e dei progenitori

emopoietici del sangue periferico di soggetti adulti normali (Gabbianelli *et al.*, *Science*, 1990).

Tale metodologia è basata essenzialmente su tre stadi successivi di selezione al negativo ed un passaggio finale al positivo:

I) isolamento delle cellule mononucleate su gradiente di Ficoll, con successiva rimozione stringente dei monociti mediante aderenza su plastica e trattamento con glutammato dimetilestere;

II) isolamento delle cellule a bassa densità ($d < 1,060$) mediante un opportuno gradiente discontinuo di Percoll;

III) rimozione dei monociti, granulociti e linfociti B, T ed NK con biglie magnetiche (Dynabeads) coniugate ad anticorpi monoclonali diretti contro antigeni di membrana specifici di queste popolazioni cellulari;

IV) selezione positiva mediante biglie magnetiche coniugate ad anticorpi monoclonali anti-CD34.

La frequenza dei progenitori emopoietici "alti" (CFU-GEMM+BFUE+ CFU-GM) nei vari stadi di purificazione è stata valutata in colture semisolide di metilcellulosa, supplementate o meno con siero fetale bovino (FCS⁺ o FCS⁻) e trattate con opportune concentrazioni di fattori di crescita emopoietici (IL-3, GM-CSF ed Ep).

In un totale di 37 esperimenti la frequenza media dei progenitori al I stadio (pari a 0,06% e 0,07% in FCS⁺ e FCS⁻ rispettivamente) ha dimostrato un incremento medio di circa 10 volte al II stadio (0,5%) e di circa 500 volte al III stadio (dal 31% al 33%), e cioè dopo immunodeplezione con biglie magnetiche legate ad anticorpi monoclonali.

Sono state quindi selezionate le cellule CD34⁺ da questa ultima popolazione, utilizzando due anticorpi monoclonali (HPCA-I e BI-3C5) e le stesse biglie magnetiche utilizzate per la separazione al negativo. La frequenza media dei progenitori raggiungeva il 56% e il 64% in FCS⁻ e FCS⁺ rispettivamente.

Parallelamente, nell'intento di valutare esattamente il livello di purificazione raggiunto, è stato messo a punto un sistema di coltura che permettesse di ottenere il massimo dell'efficienza di clonaggio dei progenitori purificati. E' stato osservato che alcune condizioni di coltura sono di importanza critica, e in particolare è necessario utilizzare: i) una ridotta (5%) tensione parziale di O_2 ed un rigoroso controllo della tensione di O_2 e CO_2 durante l'intero esperimento di clonogenesi; ii) un "cocktail" ottimizzato di GFs. A tale riguardo sono stati saggiati vari GFs, emopoietici e non, in combinazione con IL-3+GM-CSF+Ep. E' stato dimostrato, per la prima volta, che un GF dei fibroblasti (bFGF) esercita un effetto stimolante significativo nelle colture clonogenetiche di cellule $CD34^+$. Il bFGF è di per sé inattivo, ma potenzia notevolmente l'effetto del cocktail IL-3+GM-CSF+Ep: si tratta di un GF permissivo, che induce un incremento dose-dipendente sia del numero di colonie eritroidi e GM che del relativo numero di cellule per colonia.

L'aggiunta del bFGF in un sistema di coltura a bassa tensione di O_2 ha permesso di ottenere un incremento della frequenza media dei progenitori emopoietici dal 33 al 44% nel III stadio e dal 64 al 92% dopo selezione positiva (IV stadio), con un recupero medio di progenitori (valutato in percentuale rispetto al I stadio) rispettivamente del 70 e del 20%.

I progenitori sono quasi del tutto assenti ($\leq 1\%$) nella popolazione $CD34^-$. Gli studi sul fenotipo di membrana (nonché esperimenti di clonogenesi effettuati con popolazioni cellulari selezionate al positivo per il CD33) hanno dimostrato che le cellule progenitrici purificate del sangue periferico sono al $\geq 99\%$ $CD34^+/CD33^-$. Come già detto, i progenitori del midollo sono invece a larga maggioranza $CD34^+/CD33^+$, mentre la quota $CD34^+/CD33^-$ è costituita da elementi staminali e/o da progenitori altamente indifferenziati. Questi dati suggeriscono che i progenitori circo-

lanti purificati in Istituto appartengono ad un compartimento altamente indifferenziato, e comprendono elementi staminali dotati di capacità di differenziazione multipotente e di automantenimento. A verifica di tale postulato, è stato osservato che: i) taluni progenitori sono in effetti multipotenti, in quanto generano colonie miste, come già detto; ii) per quanto riguarda la capacità di autoreplicazione, sono stati saggiati gli elementi formanti colonie blastiche (CFU-B) secondo la tecnica di Leary and Ogawa (*Blood*, 1987). E' stato in tal modo dimostrato che la popolazione di progenitori purificati comprende una aliquota di CFU-B: queste generano colonie blastiche, le quali, ripiastrate in presenza di GFs differenzianti, danno luogo a colonie secondarie di tutti i tipi (miste, eritroidi e GM).

Infine, dati preliminari suggeriscono che la metodologia di purificazione messa a punto per il sangue periferico adulto può essere applicata, con lievi modifiche, per la purificazione completa delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici del sangue di cordone ombelicale, che sono dotate di un potenziale proliferativo ancora maggiore di quelle del sangue adulto.

Questa metodica di purificazione ad omogeneità dei progenitori e delle cellule staminali emopoietiche, altamente riproducibile, apre la strada ad una serie innumerevole di indagini future, sia per una migliore comprensione delle basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi, sia per una possibile applicazione clinica nel settore dei trapianti di cellule staminali e della terapia genica.

A tale riguardo è opportuno distinguere nettamente tra obiettivi a breve-medio termine e possibilità di sviluppo a lungo termine.

A *breve-medio termine*, è prevedibile che le cellule staminali/progenitori purificati verranno utilizzate tra l'altro a questi fini:

a) ottenere una purificazione e caratterizzazione della cellula staminale totipotente emolinfopoietica;

b) a livello molecolare, chiarire la cascata di fenomeni genetici che consente la proliferazione/differenziazione emopoietica (espressione di recettori per GFs, di fattori transattivanti linea-specifici, ecc.);

c) a livello clinico, iniettare progenitori/cellule staminali purificate e facilitare il recupero emopoietico in pazienti affetti da neoplasie e sottoposti a chemioterapia intensiva mielo-soppressiva;

d) effettuare il trapianto autologo di cellule staminali purificate in soggetti affetti da linfomi o tumori solidi, ove è necessario eliminare le cellule neoplastiche contaminanti ("purging"): la preventiva purificazione delle cellule staminali dovrebbe consentire una completa eliminazione delle cellule tumorali contaminanti;

e) sono attualmente in corso presso il National Institute of Health (Bethesda, USA) le prime esperienze cliniche di terapia genetica in pazienti affetti da gravi forme morbose (neoplasie terminali, sindrome da immunodeficienza combinata congenita). Protocolli di ingegneria genetica in altre malattie ereditarie (ad esempio, β -talassemia) sono in fase avanzata di messa a punto. Nella maggior parte di questi protocolli, è necessario trasformare geneticamente le cellule staminali del sangue: questo obiettivo verrà enormemente facilitato dalla disponibilità di cellule staminali/progenitori puri.

A lungo termine, si aprono prospettive affascinanti. Basterà citare due obiettivi:

a) la possibilità di coltivare per tempi assai lunghi o in forma perenne cellule staminali/progenitori, consentendo una loro massiccia amplificazione: questo risultato rivoluzionerebbe le attuali metodiche di trapianto midollare e consentirebbe inoltre la produzione in laboratorio su larga scala delle cellule del sangue, ad uso trasfusionale;

b) è stato varato un progetto di trasformazione genetica delle cellule staminali emolinfopoietiche al fine di renderle resistenti al virus dell'AIDS (HIV). Recentemente, T lin-

fociti leucemici, coltivati *in vitro*, sono stati resi HIV-resistenti da Sullenger *et al.* (*Cell*, 1990) mediante iperespressione di sequenze TAR da trasformazione genetica con vettori retrovirali. E' stato intrapreso un progetto di collaborazione con questo gruppo statunitense, nel tentativo di rendere HIV-resistenti le cellule staminali/progenitori purificate, con la stessa metodologia utilizzata per i T linfociti. L'obiettivo finale è di pervenire ad una terapia dell'AIDS mediante immunizzazione intracellulare da "TAR decoys" delle cellule staminali emolinfopoietiche, e trapianto delle stesse nei soggetti affetti da AIDS, in modo da generare un sistema emolinfopoietico HIV-resistente.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

**Il controllo di qualità
in anatomia
e istologia patologica
e in citodiagnostica**

Il controllo di qualità in campo sanitario si è esteso dalla chimica-clinica ad altri settori ed anche nel mondo clinico, dove ha preso il nome di *quality assurance* (in Italia, "Verifica e revisione di qualità").

Sarebbe però forse meglio adoperare il termine "promozione di qualità", che meglio chiarisce che lo scopo di tale attività non è tanto l'individuazione e la conoscenza degli errori, quanto il continuo miglioramento della qualità delle prestazioni ed il raggiungimento di un livello qualitativo uniforme, con la conseguente possibilità di eseguire validi confronti di diagnosi effettuate sia in diversi laboratori sia nello stesso laboratorio in tempi diversi.

I nuovi contratti di lavoro del personale sanitario prevedono l'effettuazione in ogni USL di progetti di verifica e revisione di qualità anche in campo clinico ed elencano una decina di temi prioritari.

L'opportunità di introdurre programmi sistematici di questo tipo in anatomia ed istologia patologica e in citodiagnostica per valutare continuamente riproducibilità ed accuratezza è attestata dal fatto che un certo numero di lavori pubblicati mostrano che le diagnosi istologiche e citologiche possono essere affette da una notevole variabilità.

Per quanto riguarda in particolare l'esame citologico cervico-vaginale vi sono forti indizi che la sensibilità di questo test (cioè la capacità di individuare correttamente tutti i casi positivi) sia a volte molto bassa. Secondo una rassegna pubblicata dal *Journal of Clinical Pathology*, 1987, 40: 438, la proporzione dei falsi negativi varia addirittura dal 2 al 55%. In particolare è noto che, per quanto riguarda lo screening cervico-vaginale, per migliorare la qualità del prelievo e della lettura è necessario introdurre un programma sistematico di promozione di qualità.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

*Controllo di qualità
(promozione di qualità)
interno (CQI)*

Si distingue un controllo di qualità "interno" ed un controllo di qualità "esterno"; a sua volta, nel controllo di qualità interno intralaboratorio si può distinguere:

a) il rispetto di condizioni strutturali e procedurali che sono l'indispensabile premessa organizzativa per facilitare l'ottenimento di un elevato livello di qualità diagnostica (caratteristiche degli spazi e delle attrezzature, qualificazione del personale, procedure di prelievo, di invio del materiale e di allestimento dei preparati, procedure di referatazione, modulistica ed archiviazione dei preparati citologici ed istologici, partecipazione a corsi di formazione del personale, ecc.);

b) il controllo di qualità interno in senso stretto. Va notato che in anatomia ed istologia patologica e in citodiagnostica non è possibile allestire "carte di controllo" come in chimica clinica; sono però possibili altre metodiche che permettono al laboratorio di garantire il mantenimento nel tempo della riproducibilità e dell'accuratezza delle diagnosi, quali:

- 1) valutazione sistematica dell'adeguatezza del prelievo;
- 2) confronto sistematico tra reperti citologici ed istologici;
- 3) revisione sistematica di tutti i preparati positivi, dei preparati dubbi e di una quota di preparati negativi;
- 4) riesame dei preparati citologici precedenti eventualmente eseguiti, quando si trova un preparato con citologia anormale;
- 5) monitoraggio statistico delle diagnosi citologiche (distribuzione percentuale per ciascun lettore delle diverse categorie diagnostiche);

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

*Controllo di qualità
(promozione di qualità)
esterno o valutazione
esterna di qualità (VEQ)*

6) confronto sistematico tra esame al congelatore ed esami istologici successivi all'intervento, tra esami biotici su pezzo operatorio, tra esami su pezzo operatorio ed esami su pezzo autoptico;

7) eventuale introduzione di vetrini noti (positivi, negativi, borderline) o vetrini "seminati" nelle serie giornaliere di lettura.

Le diagnosi effettuate dai laboratori partecipanti al programma di VEQ vengono confrontate in modo anonimo tra di loro e con le diagnosi confermate dai dati istologici e/o clinici dei centri che hanno fornito i preparati.

Il controllo di qualità esterno permette di migliorare l'accordo tra laboratori diversi.

Benché negli Stati Uniti alcuni programmi di controllo di qualità esterno siano nominativi, è preferibile che essi rimangano confidenziali: ciascun laboratorio cioè dovrebbe essere in grado di confrontare le sue prestazioni con quelle degli altri, senza che però sia possibile identificare le risposte fornite dai singoli laboratori. Lo scopo del controllo di qualità esterno è infatti essenzialmente quello di migliorare gradualmente la qualità media dei referti, e questo obiettivo si può raggiungere anche senza ricorrere ad un rigoroso controllo delle modalità di lettura dei preparati esterni e a conseguenti sanzioni per i laboratori più discordanti.

I due sistemi di controllo di qualità, interno ed esterno, sono ovviamente complementari nel dare garanzie agli operatori e agli utenti dei singoli laboratori che il lavoro viene effettuato con elevata professionalità.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

*Premesse organizzative
e controllo di qualità
in senso stretto*

Da un punto di vista operativo sembrerebbe opportuno puntare anche su programmi di "accreditamento". L'eventuale commissione nazionale per l'accreditamento dovrebbe essere tecnica, espressione delle professionalità sanitarie in grado di funzionare come "agenzia indipendente" collegata all'Istituto Superiore di Sanità.

I programmi di accreditamento americani e canadesi prevedono standard rigorosi per quanto riguarda le risorse da impiegare e le modalità organizzative (ivi comprese le responsabilità gerarchiche e la qualificazione del personale). Comprendono però anche capitoli appositi dedicati al controllo di qualità in senso stretto, visto come garanzia che il rispetto delle premesse organizzative porti ai risultati attesi.

Premesse organizzative e controllo di qualità in senso stretto si integrano così a vicenda: se un controllo di qualità ha poco senso in mancanza di indispensabili requisiti organizzativi e strutturali, l'assenza di programmi di controllo di qualità in senso stretto, anche in laboratori bene organizzati, rappresenta sicuramente una lacuna.

Programmi di controllo di qualità completi nel senso suddetto sono in vigore, oltre che negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e anche in Inghilterra, Olanda e Francia.

*Controllo di qualità
e programmi di screening*

Nel caso di esami citologici effettuati nel corso di un programma di screening, va considerato nel controllo di qualità anche la completezza del programma di screening stesso, cioè la capacità di raggiungere tutta la popolazione bersaglio con la periodicità prefissata.

E' infatti certamente parziale tendere unicamente ad ottenere diagnosi di elevata qualità se i prelievi vengono effettuati solo in una piccola parte della popolazione e magari in quella meno a rischio.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

*Protocolli standardizzati
di riferimento
per programmi
di controllo di qualità
in anatomia
e istologia patologica
e in citodiagnostica
dell'Istituto Superiore
di Sanità*

I principi suddetti hanno trovato una più ampia esposizione nei protocolli standardizzati di riferimento per programmi di controllo di qualità in anatomia ed istologia patologica e in citodiagnostica predisposti dall'Istituto Superiore di Sanità d'intesa con il Consiglio Nazionale delle Ricerche e con la collaborazione di alcuni esperti di riconosciuta competenza. L'Istituto ha presentato due protocolli orientativi di cui uno per l'anatomia ed istologia patologica e la citologia mirata, e l'altro per la citologia di screening. Si tratta ovviamente della stessa disciplina ma, per gli aspetti organizzativi, si è pensato di predisporre due proposte diverse. Tali documenti sono stati inviati al Ministro della Sanità e sono attualmente in fase di discussione, unitamente ai protocolli per la VEQ delle altre discipline, presso la Commissione tecnico-consultiva nazionale appositamente costituita in accordo con gli articoli 13, 14, 15 e 16 del DPCM del 10/2/1984. E' auspicabile che, dopo le opportune modifiche, i sopracitati protocolli siano proposti in tempi brevi alle amministrazioni regionali.

I tempi non sono ancora maturi per l'introduzione sistematica di una valutazione esterna di qualità. Si raccomanda tuttavia alle regioni la loro attivazione su base sperimentale, eventualmente utilizzando i fondi per la ricerca finalizzata regionale e affidandone il coordinamento alle associazioni scientifiche pertinenti.

*La promozione di qualità
in anatomia
e istologia patologica
e in citodiagnostica:
situazione italiana*

Un'indagine conoscitiva nazionale sull'attività dei laboratori pubblici di citodiagnostica cervico-vaginale promossa dall'ISS ha dimostrato che l'attività di citodiagnostica cervico-vaginale in Italia è molto frammentata in numerosi centri che eseguono un numero di esami considerato normalmente troppo basso per raggiungere una qualità elevata. Vi è inoltre una notevole difformità delle modalità di esecuzione del prelievo cervico-vaginale per il "Pap

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

test". Molto scarse sono le attività di controllo di qualità intralaboratorio e praticamente assenti quelle interlaboratorio.

Nella maggior parte dei casi i programmi di screening mancano di una strategia di richiamo attivo individuale e hanno una percentuale di copertura molto bassa.

In alcune regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana) sono stati attivati programmi di controllo di qualità interno e sono state promosse varie iniziative quali corsi e convegni in cui si sono discusse le migliori modalità operative per programmi di valutazione esterna di qualità.

Nell'ambito dell'attività della linea di ricerca dell'ISS *Promozione e sicurezza di qualità in citoistopatologia ginecologica*, è stato attivato un gruppo di lavoro nazionale costituito da anatomopatologi, citopatologi, ginecologi ed epidemiologi, coordinato dall'ISS.

Con il contributo di un finanziamento CNR è stata avviata una sperimentazione nazionale "pilota" relativa alla valutazione dell'accordo interlaboratorio. Detto programma di ricerca dovrà accertare l'utilità e le modalità organizzative dell'attività di promozione di qualità interlaboratorio per gli esami sia citologici sia istologici.

E' positivo constatare che molti anatomopatologi e citopatologi, anche se purtroppo non tutti, sono molto interessati a sviluppare programmi in questo senso e ciò fa bene sperare per il 1993 quando in tutti i paesi della Comunità Europea dovrebbero essere operativi programmi concordati a livello europeo.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

***La risonanza magnetica
nucleare (RMN)
ad uso diagnostico***

L'installazione e l'uso di apparecchiature di diagnostica mediante immagini RM sono attualmente disciplinati in Italia dalla seguente normativa: 1) Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri dell'1/8/1985, "Atto di indirizzo e coordinamento dell'attività amministrativa delle regioni per l'installazione di apparecchiature a risonanza magnetica nucleare"; 2) Decreto del Ministro della Sanità del 29/11/1985 "Disciplina dell'autorizzazione e uso delle apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica nucleare (RMN) sul territorio nazionale"; 3) Circolare del Ministero della Sanità n. 38 del 27/5/1986.

In particolare, il DPCM 1/8/1985 era inteso a disciplinare la diffusione in Italia delle apparecchiature RMN, in relazione ad obiettivi di programmazione sanitaria e ad esigenze di rigore ed efficacia della spesa. Il DM 29/11/1985 definisce i requisiti a cui i presidi medici (sia pubblici che privati) debbono ottemperare per essere autorizzati all'installazione e all'uso sperimentale di apparati RMN sul territorio nazionale. L'autorizzazione all'uso sperimentale di tali apparecchiature è attualmente concessa dal Ministro della Sanità, sentito il Consiglio Superiore di Sanità e sulla base dell'accertamento positivo dei requisiti anzidetti da parte dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPSL).

Nel febbraio 1990 il Ministro della Sanità ha istituito presso il Centro Studi del Ministero della Sanità una Commissione con il compito di fissare i requisiti minimi che debbono presentare le grandi apparecchiature di diagnostica per immagini e di radiologia interventistica e di sottoporre a revisione, ai fini di una eventuale modifica, l'attuale normativa sul regime autorizzativo dei presidi medici per la diagnostica per immagini all'uso degli impianti di risonanza magnetica nucleare e di quelli che utilizzano radiazioni ionizzanti.

Nel settore specifico della RMN, la Commissione ha

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

raggiunto nel 1990 le seguenti conclusioni e proposte: a) la fase di sperimentazione clinica, che doveva avallare la validità della RMN come metodologia di indagine diagnostica è da ritenersi oggi conclusa; b) la RMN rimane tuttavia una tecnologia altamente innovativa ed avanzata, con elevati costi di acquisto e gestione e particolari esigenze di addestramento e qualificazione del personale; c) emerge la necessità non oltre procrastinabile di creare una nuova normativa nazionale per la RMN, nel contesto di una più ampia ed armonica regolamentazione di tutte le grandi apparecchiature di diagnostica mediante immagini (GADI). Tale scelta è scaturita in particolare dalla necessità di giungere ad una normativa che si armonizzi con quella adottata da altri paesi europei e che possa altresì inglobare gli sviluppi di nuove GADI, che l'industria biomedica potrebbe creare negli anni a venire, con le relative prospettive di sviluppo e le conseguenti problematiche di impatto sanitario.

In tale contesto, è stato proposto di suddividere le apparecchiature RMN ad uso diagnostico in due categorie o gruppi:

1) *Gruppo A*: apparecchiature RMN fino a 2 tesla, di utilità clinica convalidata, nonché caratterizzate da protocolli di uso e applicazioni largamente consolidati;

2) *Gruppo B*: apparecchiature RMN oltre 2 tesla, di utilità clinica documentata solo in alcuni settori, e caratterizzate da protocolli d'uso e applicazioni in corso di evoluzione.

In merito alla nuova normativa sul regime autorizzativo, l'Istituto Superiore di Sanità ha sottolineato l'opportunità di demandarne l'applicazione, nelle fasi di installazione ed esercizio, all'Autorità sanitaria regionale, riservando agli Organi centrali (Ministero della Sanità, ISS e ISPSP) compiti superiori di supervisione, aggiornamento delle linee guida nel campo della sicurezza, definizione di stan-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

dard per il controllo di qualità, verifiche di seconda istanza e controlli ispettivi a campione sulle apparecchiature installate.

L'Istituto ha inoltre dichiarato in Commissione la sua disponibilità a: 1) istituire, a partire dall'emanazione del nuovo decreto, corsi di addestramento e formazione per il personale tecnico delle regioni e delle USL nel settore dei requisiti per l'installazione ed uso di apparecchiature RMN ad uso diagnostico; 2) assistere il personale tecnico delle regioni nell'esame delle prime richieste di autorizzazione pervenute.

La bozza del nuovo decreto sulla disciplina autorizzativa della RMN in Italia è stata recentemente discussa e approvata dal Consiglio Superiore di Sanità.

**Indagine nazionale
sull'esposizione
della popolazione
alla radioattività naturale
nelle abitazioni**

Gli obiettivi principali dell'indagine promossa congiuntamente da ISS ed ENEA/DISP e realizzata in collaborazione con le regioni (assessorati alla sanità e strutture locali appartenenti prevalentemente al Servizio Sanitario Nazionale) sono: 1) la stima del rischio sanitario connesso all'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni ("indoors"); 2) la stima della distribuzione di concentrazione di radon indoors.

In relazione a quest'ultimo punto va segnalato che il 21 febbraio 1990 la Commissione della Comunità Europea ha emanato una raccomandazione ("Commission recommendation on the protection of the public against indoors exposure to radon". 90/143/Euratom. *Official Journal of the European Communities*. N. L80, 23/3/90. p. 26-28),

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

che indica come livello di riferimento per la concentrazione di radon indoors negli edifici esistenti il valore di 400 Bq/m³, al di sopra del quale andrebbero presi in considerazione, con una "urgenza proporzionale alla misura in cui tale valore viene superato", "provvedimenti correttivi semplici ma efficaci volti a ridurre il livello di radon". Tramite la stima della distribuzione di concentrazione di radon indoors che si otterrà dall'indagine si potrà quindi stimare il numero di abitazioni che superano il livello di riferimento comunitario.

Le misure vengono effettuate su di un campione nazionale di 5.000 abitazioni (alcune regioni, quali il Friuli-Venezia Giulia, la Provincia Autonoma di Trento e la Campania, hanno in realtà preso in esame un campione doppio di abitazioni rispetto a quello previsto, per cui il numero totale nazionale di abitazioni misurate risulterà superiore), il che corrisponde ad una frazione di campionamento di una abitazione ogni 4.000. Il campione è stato scelto con criteri statistici in modo tale che, sia a livello nazionale che regionale, sia garantita la rappresentatività, il che permette di poter considerare i risultati ottenuti validi per l'insieme delle abitazioni italiane, nonché di realizzare l'indagine in passi successivi in relazione all'esistenza e funzionalità delle strutture tecniche locali, e alla collaborazione offerta dalle amministrazioni regionali.

Va sottolineato a questo proposito che uno dei punti qualificanti dell'indagine è la stretta collaborazione fra istituti centrali e strutture locali, prevalentemente appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale. Il coinvolgimento di queste strutture locali è stato deciso tenendo conto che il radon indoors è un problema di prevenzione sanitaria e che

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

la legge istitutiva del Servizio Sanitario assegna alle regioni il controllo della radioattività ambientale. Inoltre si è voluto contribuire alla crescita e alla qualificazione dei laboratori regionali sulla problematica della radioattività naturale, sollecitando in modo particolare quelle regioni dove tali laboratori non erano ancora pienamente funzionanti. Ciò permetterà tra l'altro che questo problema del radon indoors possa in seguito essere approfondito a livello locale.

In questa indagine i laboratori regionali eseguono le misure di radon e di radiazione gamma secondo protocolli elaborati centralmente ed utilizzando tecniche messe a punto e calibrate dagli enti centrali, mentre il posizionamento dei dosimetri e la raccolta dei dati sulle famiglie e le relative abitazioni viene effettuato di norma da personale delle USL e delle amministrazioni locali, sempre secondo schemi elaborati centralmente. Sia per le misure di radon che per il posizionamento dei dosimetri e la raccolta dei dati sulle famiglie e le relative abitazioni sono stati organizzati corsi di addestramento da parte degli enti centrali.

L'indagine ha avuto inizio effettivo nel marzo 1989 con il posizionamento dei dosimetri in un campione di abitazioni delle regioni Lombardia, Emilia-Romagna e Friuli-Venezia Giulia (Figura 1). Successivamente si sono aggiunte Toscana, Umbria, Veneto e Provincia Autonoma di Trento; poi Piemonte, Liguria e Provincia Autonoma di Bolzano; quindi Lazio e Sardegna ed infine la Campania. Nel settembre del 1991 inizieranno le misure nelle Marche, Molise e Valle d'Aosta, mentre sono in corso contatti

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

con le regioni Puglia e Sicilia, con le quali si raggiungerebbe il 94% circa dell'intero campione nazionale.

In ogni abitazione vengono posizionati 2 dosimetri per la misurazione della concentrazione di radon (ognuno contenente due rivelatori) per due periodi consecutivi di 6 mesi, in modo da avere informazioni non solo sui valori medi annuali, ma anche sulle variazioni stagionali. Inoltre vengono posizionati anche 2 dosimetri (ognuno contenente due rivelatori) per la misurazione della radiazione gamma (il protocollo per le misure di radiazione gamma è stato messo a punto con la collaborazione dei gruppi del Dr. L. Lembo e del Dr. G. Scarpa dell'ENEA). L'alto numero di rivelatori per ogni abitazione, superiore a quello della maggior parte delle indagini finora effettuate, permette di ottenere un'elevata accuratezza ed affidabilità dei risultati dell'indagine, anche se comporta uno sforzo organizzativo notevole.

Dopo il ritiro dei dosimetri radon, si sviluppano i rivelatori e vengono contate le tracce prodotte in essi dalle radiazioni emesse dal radon e dai suoi prodotti di decadimento, risalendo così, tramite un opportuno fattore di calibrazione, alla concentrazione media di radon nella casa. I valori ottenuti sono sottoposti ad una lunga serie di test di qualità al fine di garantirne l'affidabilità; inoltre ogni laboratorio regionale partecipa a misure di intercalibrazione con i laboratori centrali in modo da garantire la confrontabilità dei risultati. Una procedura analoga viene applicata ai dosimetri gamma. Solo dopo che tutti questi test hanno avuto esito positivo, i dati vengono considerati ufficiali: a questo punto vengono resi noti alle famiglie con una lettera

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

riservata e quindi resi pubblici, sotto forma di valori medi e distribuzioni regionali e senza alcun riferimento alle famiglie, in un rapporto regionale il cui testo è stato elaborato e concordato centralmente, e risulta quindi uniforme a livello nazionale.

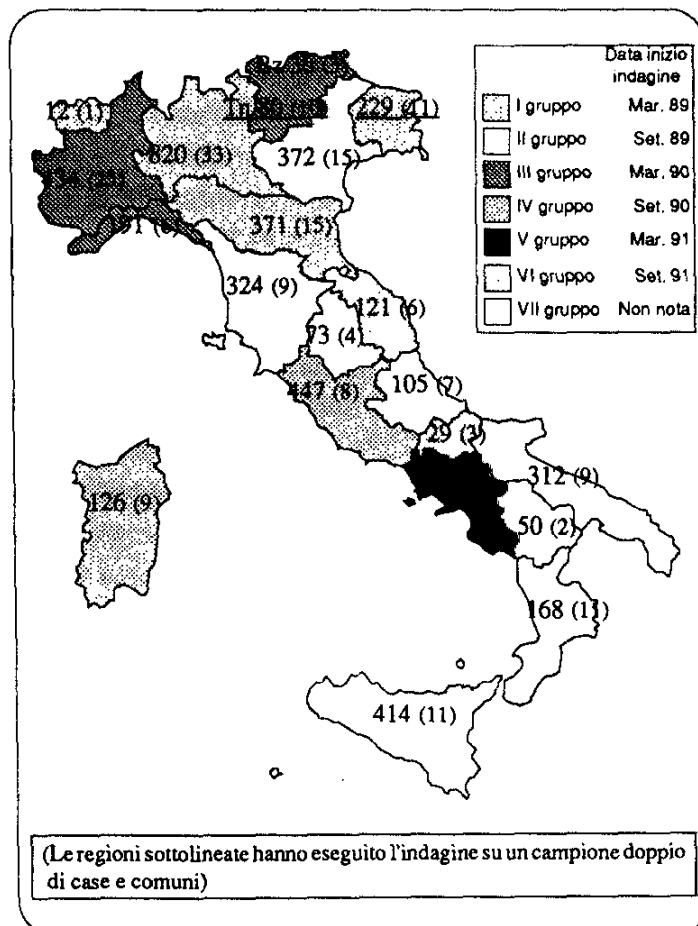


Figura 1. - Numero di abitazioni e comuni campionati in ogni regione

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

***I rischi sanitari connessi
alle linee elettriche
ad alta tensione***

I primi risultati "ufficiosi" confermano la disomogeneità sul territorio italiano dei valori di concentrazione di radon, essendo tali valori più alti in Friuli-Venezia Giulia e Lombardia rispetto all'Emilia-Romagna.

L'indagine dovrebbe concludersi entro il 1993.

Numerosi articoli di stampa, nel corso dell'anno, hanno riproposto all'attenzione generale il problema di possibili effetti sanitari dell'esposizione ai campi elettrici e magnetici generati dalle linee elettriche ad alta tensione. A riattivare vivacemente polemiche mai del tutto sopite sono state, negli Stati Uniti, le notizie relative ad un rapporto sui rischi connessi agli elettrodotti, commissionato dal Governo all'Environmental Protection Agency (EPA) e recentemente distribuito in bozza ad enti e singoli esperti per una revisione critica. Voci di pressioni esercitate da varie parti per attenuare il tono di alcune valutazioni o per ritardare, se non impedire, la pubblicazione del documento hanno fornito la materia per articoli non privi di toni sensazionalistici, apparsi dapprima negli stessi Stati Uniti e prontamente ripresi all'estero, e particolarmente in Italia.

La stampa d'informazione ha così amplificato e notevolmente drammatizzato un problema scientifico che comunque esiste ed è di per sé molto interessante ed attuale: prova ne sia il fatto che un'autorevole rivista scientifica come *Science* ha dedicato ad esso nel settembre 1990 tre editoriali consecutivi.

Tutto ciò testimonia la notevole crescita di interesse verso una problematica relativamente giovane, cioè quella

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

dei possibili effetti biologici e sanitari dei campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa, comunemente indicati come campi ELF (Extremely Low Frequency). Infatti, nonostante il larghissimo impiego di apparati domestici e industriali, la diffusione capillare delle reti di distribuzione e la notevole estensione (circa 7.000 km in Italia) di quella di trasmissione, per lunghissimo tempo praticamente nessuna attenzione è stata rivolta a possibili effetti di campi e correnti elettriche a bassa frequenza, in particolare a 50 Hz (la frequenza di distribuzione e utilizzo dell'energia elettrica in Italia). Tale circostanza deriva probabilmente dalla constatazione che l'uso quotidiano e diffuso di svariatisimi apparati non aveva prodotto, nell'arco di oltre un secolo, l'evidenza di alcun effetto sanitario legato alla presenza dei campi in quanto tali (escludendo cioè le scariche dovute a contatto diretto con i conduttori).

Negli anni sessanta, alcuni studi sovietici segnalavano casi di disturbi, di natura soggettiva, lamentati da lavoratori addetti a sottostazioni di trasformazione dell'energia elettrica. Queste indagini, pur se criticate sul piano metodologico e non confermate da analoghi studi condotti in altri paesi, hanno fornito un primo stimolo a consistenti ricerche sia sugli effetti biologici che sui possibili rischi sanitari dei campi ELF.

Per ragioni facilmente comprensibili, l'attenzione si è concentrata soprattutto sulle linee di trasmissione ad alta tensione, ed in particolare sui campi elettrici da queste generati, trascurando in larga misura il contributo dei campi magnetici. Questa circostanza è dovuta a semplici considerazioni sul ruolo dei due campi nella generazione di

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

effetti biologici immediati. Entrambi danno infatti luogo, sia pure attraverso meccanismi di interazione diversi e lungo diversi circuiti, a correnti elettriche interne al corpo, che sono le responsabili ultime degli effetti. I valori dei campi in gioco sono tuttavia tali che i rispettivi contributi risultano molto differenti. Ad esempio, sulla base delle conoscenze attuali, viene assunto come livello di riferimento un valore di densità di corrente di 10 mA/cm^2 , al di sotto del quale non è stata riportata l'evidenza di alcun effetto biologico. Tale densità di corrente può essere generata, nella testa e nella regione cardiaca, da un campo elettrico esterno di circa 10 kV/m (nelle peggiori condizioni di esposizione) o da una induzione magnetica di circa $500 \mu\text{T}$, alla frequenza di 50 Hz .

Se si considera che i massimi valori misurati sotto linee a 380 kV (cioè le tipiche linee di trasmissione italiane) sono rispettivamente dell'ordine di 6 kV/m e di $15 \mu\text{T}$, ci si convince facilmente che il contributo del campo elettrico è dominante su quello del campo magnetico.

D'altra parte, come si è già accennato, un livello di campo di 10 kV/m può essere assunto come una soglia per effetti di scarso rilievo. Si può quindi ritenere che le linee di trasmissione, ed a maggior ragione quelle di distribuzione ed i circuiti di utilizzazione, generino campi tali da non dare normalmente luogo ad effetti sanitari immediati. Questa opinione è espressa anche nel documento EHC 35 "Extremely Low Frequency (ELF) Fields" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che, sebbene non aggiornato ai più recenti risultati della ricerca scientifica (essendo pubblicato nel 1984), costituisce tuttora uno dei più validi punti di riferimento nel settore.

Le valutazioni dell'OMS sono suffragate da una serie di ricerche di carattere epidemiologico su soggetti esposti volontariamente o per ragioni professionali a campi elettrici e magnetici. A queste ricerche ha contribuito anche l'ISS con un'ampia indagine su lavoratori addetti alle sottostazioni elettriche, condotta in collaborazione con il Servizio Sanitario delle Ferrovie dello Stato e con l'Istituto per la Ricerca sulle Onde Elettromagnetiche del CNR.

Sulla base delle stesse considerazioni, diversi paesi hanno emanato norme e raccomandazioni protezionistiche, che in genere accettano l'esposizione continua di lavoratori e membri della popolazione a campi elettrici dell'ordine di 5-10 kV/m. Anche la più autorevole organizzazione radioprotezionistica del mondo, cioè l'International Radiation Protection Association (IRPA), ha ritenuto che il quadro delle conoscenze attuali sugli effetti immediati dei campi sia abbastanza ben definito da poter emanare nel 1990, attraverso il proprio International Non Ionizing Radiation Committee (INIRC), proprie linee guida provvisorie che costituiscono, come per altri settori della radioprotezione, un punto di riferimento fondamentale soprattutto per paesi, come l'Italia, che non dispongono di una propria normativa in merito.

I limiti raccomandati dall'IRPA/INIRC per l'esposizione dei lavoratori e della popolazione sono riportati nella Tabella 1.

Recentemente, però, diversi studi epidemiologici hanno indotto ad ipotizzare che l'esposizione prolungata a campi ELF, anche di bassa intensità, possa favorire lo sviluppo di alcune forme di tumori. Il problema è stato per la prima volta sollevato alla fine degli anni settanta da uno

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

studio caso-controllo sulla mortalità per tumore in soggetti di età fino a 18 anni residenti in vicinanza di linee ad alta tensione nell'area di Denver, in Colorado. Gli autori riportavano infatti un'associazione statisticamente significativa tra casi di tumori, in particolare leucemie e tumori del sistema nervoso centrale, e la residenza presso "configurazioni di alta corrente". Con questo termine, essi intendeva-

Tabella 1. - *Limiti di esposizione a campi elettrici e magnetici a 50-60 Hz raccomandati dall'IRPA/INIRC (valori efficaci)*

Caratteristiche dell'esposizione	Campo elettrico (kV/m)	Induzione magnetica (μ T)
LAVORATORI		
Intera giornata (8 h)	10	0,5
Brevi periodi	30 ^a	5 ^b
Alle estremità	--	25
POPOLAZIONE		
Fino a 24 ore al giorno ^c	5	0,1
Poche ore al giorno ^d	10	1

a) La durata dell'esposizione a campi tra 10 e 30 kV/m può essere calcolata in base alla formula $t \leq 80/E$; dove t è la durata in ore per giornata lavorativa ed E è l'intensità di campo elettrico in kV/m.

b) La durata massima dell'esposizione è di 2 ore per giornata lavorativa.

c) Questa restrizione si applica a spazi aperti, in cui ci si possa ragionevolmente attendere che individui della popolazione trascorrono una parte significativa della giornata, come aree ricreative, luoghi di raduno e simili.

d) Questi valori possono essere superati per pochi minuti al giorno, purché vengano prese precauzioni per evitare effetti di accoppiamento indiretto.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

no il più alto di quattro livelli di esposizione assegnati sulla base della vicinanza alle abitazioni di linee elettriche e di trasformatori, nonché dalle caratteristiche e dalla disposizione delle linee.

Anche questo studio, pur soggetto a numerose critiche, in particolare in merito al criterio adottato per la valutazione dell'esposizione, ha avuto il merito di stimolare l'avvio di diverse indagini epidemiologiche dello stesso tipo.

Altri epidemiologi hanno adottato un diverso approccio al problema. Anziché sull'esposizione residenziale valutata in base alla vicinanza ad impianti presenti in un certo territorio, i loro studi sono infatti fondati sull'esposizione professionale, valutata in base ad una suddivisione in categorie di tutte le attività lavorative. Gli studi di questo tipo sono in genere retrospettivi, basati su dati forniti da registri dei tumori, certificati di morte, cartelle ospedaliere, ecc.

E' importante sottolineare che, a differenza delle esposizioni direttamente al di sotto di una linea, nel caso di esposizioni prolungate all'interno di una abitazione, una scuola o un posto di lavoro, il campo magnetico fornisce un contributo significativo. L'induzione magnetica raggiunge infatti valori medi dell'ordine dei decimi di microtesla e valori locali dell'ordine del microtesla entro un edificio prossimo a una linea, mentre il campo elettrico, schermato dalle pareti, scende a livelli di 1-10 V/m. Di conseguenza, pur non potendosi escludere un contributo del campo elettrico agli effetti sanitari, l'attenzione dei ricercatori è andata concentrandosi sul campo magnetico.

Il complesso degli studi epidemiologici finora pubblicati non fornisce un quadro coerente: mentre infatti talune indagini indicano un'associazione tra esposizione e tumo-

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

ri, altre non ne indicano alcuna ed altre ancora forniscono risultati non conclusivi. Tuttavia, sulla base di rassegne critiche dei dati esistenti, condotte tra gli altri anche dall'Istituto Superiore di Sanità, diversi autori concordano nel ritenere che, nella loro globalità, gli studi suggeriscano un certo ruolo dell'esposizione ai campi nella promozione dei tumori.

Questi risultati vanno assunti al momento attuale solo come indicativi, anche in considerazione del fatto che non è stato finora individuato alcun meccanismo biologico che spieghi plausibilmente un effetto cancerogeno dei campi ELF. Sono state in effetti proposte diverse teorie, ma di nessuna è stata finora fornita una prova sperimentale convincente. Un ulteriore motivo di cautela nella valutazione dei risultati delle indagini epidemiologiche oggi disponibili è dato dalle molteplici limitazioni che numerosi commenti critici hanno evidenziato nella maggior parte di esse.

Queste cautele sono condivise dall'IRPA/INIRC che, nel documento già citato, afferma che "gli studi epidemiologici non sono ancora conclusivi; sebbene i loro risultati non possano essere ignorati, sono necessari ulteriori studi prima che possano servire come base per una valutazione del rischio sanitario".

D'altra parte, i dati di queste indagini, ripresi e spesso distorti da articoli di stampa in genere mediocri e non di rado catastrofici nel loro sensazionalismo, hanno generato nel pubblico legittime preoccupazioni. Al fine di fornire adeguate risposte ai responsabili dei servizi locali, che operano a più diretto contatto con le popolazioni, l'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente pubblicato un

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

documento (M. Grandolfo, P. Vecchia, P. Comba. *Linee ad alta tensione: modalità di esposizione e valutazione del rischio sanitario*. Rapporto Istisan 89/20) in cui analizza i diversi aspetti della problematica ed esprime le proprie valutazioni di carattere sanitario, che sostanzialmente concordano con quelle dell'IRPA/INIRC, anche per quanto riguarda l'opportunità di ulteriori ricerche nel settore.

Questo invito a nuovi e più approfonditi studi, contenuto anche nel già citato documento dell'OMS, è stato già raccolto da molti enti e ricercatori. In tutto il mondo, sono in corso studi di ampio respiro, con notevolissimi impegni di risorse finanziarie ed umane. In questo quadro, va segnalata la convenzione recentemente siglata tra CNR ed ENEL per un'ampia serie di ricerche, articolate su quattro sottoprogetti. L'Istituto Superiore di Sanità è presente con una propria unità operativa le cui linee di ricerca, afferenti al sottoprogetto "Biologia e fisiopatologia", sono già state approvate dal Comitato Scientifico della convenzione, mentre è ancora in fase di valutazione, nel quadro del sottoprogetto "Epidemiologia", la proposta di un'indagine da condurre unitamente ad altre strutture italiane ed in collaborazione con gruppi di ricerca francesi e canadesi.

Il notevole sforzo di ricerca in atto a livello nazionale ed internazionale consentirà certamente di colmare molte delle attuali lacune nelle conoscenze degli effetti biologici dei campi elettromagnetici e di valutare meglio gli eventuali rischi sanitari ad essi connessi, in modo da fornire risposte più precise ai legittimi interrogativi delle popolazioni e dei lavoratori esposti.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

**Attività nel settore
della microbiologia
ambientale**

Un'attività di microbiologia ambientale particolarmente intensa si è sviluppata sia nel settore delle acque che in quello dell'aria di ambienti non confinati.

Particolare rilievo è stato dato allo studio di acque di balneazione densamente affollate, individuando in *Staphylococcus* il germe più interessante quale indicatore della presenza umana. Sono stati messi a punto metodi di rilevamento idonei per le acque salate e si stanno, attualmente, definendo le specie più diffuse e quelle che possono essere correlate con patologie epiteliali.

A livello dei sedimenti si è studiato il fenomeno della storicizzazione degli eventi inquinanti, attraverso la diffusione delle spore di *Clostridium perfringens*; i risultati di questo studio serviranno ad individuare le trasformazioni ambientali, legate alla antropizzazione, di tratti di costa dei mari Adriatico e Tirreno. Si sono inoltre sviluppate metodologie atte al più idoneo rilevamento della carica di eterotrofi in ambienti marini e salmastri, riconoscendo a questo gruppo di batteri una valenza di indicatori della trofia ambientale.

Per il settore delle acque potabili sono stati eseguiti studi e un monitoraggio per verificare gli organismi biologici responsabili della produzione di caratteri organolettici sgraditi all'utenza. In un particolare caso studiato si è concluso che la grande quantità di miceti, affatto ridotti dal processo di potabilizzazione, erano i responsabili dei cattivi odori lamentati dai consumatori.

Sotto il profilo metodologico si sono sperimentati metodi più rapidi per la stima degli usuali indicatori di inquinamento fecale, rappresentati dai coliformi fecali, e, in particolare, da *Escherichia coli*. Accanto a forme più tradizio-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

nali si stanno vagliando procedimenti alternativi che vedono l'uso di biosensori che potrebbero avere in futuro un'applicazione nelle reti di monitoraggio ambientale.

Limitatamente alla matrice "aria", sono state messe a punto metodiche atte al rilevamento di microorganismi, funghi e attinomiceti inglobati in aerosol di ambienti esterni. La loro quantificazione e la possibilità di correlazione con altri inquinanti di natura chimica dovrebbero indicare se esistono interferenze fra presenza di microorganismi, inquinanti chimici e fisici e condizioni meteorologiche dell'atmosfera. Allo stato attuale della sperimentazione si può dire che non è stato rilevato un rischio per la salute pubblica legato alla presenza, in aerosol aerodispersi, di germi che possono espletare azione patogena per l'uomo. La dinamica delle oscillazioni quantitative della popolazione microbica risente, per quanto attiene batteri in grado di crescere a 37°C e miceti, della radiazione solare e della temperatura dell'aria. Pertanto si sono notati decrementi nelle ore più calde della giornata, mentre si è assistito ad un aumento di biomassa durante le ore della notte e del primo mattino.

Si sono inoltre perfezionate metodiche analitiche rivolte alla determinazione della presenza di virus enterici nell'ambiente. Sono state sviluppate tecniche biochimiche per l'accertamento di quanto veniva selezionato sulle colture cellulari, passando dall'uso di sonde plurispecifiche (in grado di accertare la presenza di più enterovirus), all'utilizzo di sonde monospecifiche, alla tecnica della Northern Blot. I risultati di accertamenti eseguiti sulle forme virali isolate a partire da campioni di acqua destinata a balneazione hanno messo in luce, nell'ambiente marino, la grande diffusione di forme virali diverse dai classici enterovirus.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Per le biotossine algali si è giunti all'identificazione biochimica dei principi tossici sintetizzati dalle alghe. Sono stati caratterizzati i veleni prodotti da ceppi di *Oscillatoria* e di *Microcystis*, che, in invasi italiani, destinati all'approvvigionamento idropotabile, hanno prodotto e producono fioriture algali.

In ambito marino sono stati messi in luce ceppi produttori di PSP (Paralytic Shellfish Poisoning) derivati da fioriture che si sono manifestate nell'Adriatico. Si può oggi asserire che i primi episodi di alghe produttrici di PSP si possono fare risalire al 1987, mentre il DSP (Diarrhoeic Shellfish Poisoning) compare in Jugoslavia nel 1984.

Sono stati avviati studi di comparazione analitica tra sistemi biologici e chimici per il rilevamento della presenza di veleni del gruppo DSP i cui risultati hanno posto in rilievo la grande sensibilità dei sistemi immunoenzimatici. Persiste, comunque, un problema nella scelta dei sistemi di analisi: infatti, mentre il biosaggio secondo Yasumoto è in grado di evidenziare tutte le sostanze tossiche includibili nel DSP, comprese eventuali sinergie, High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) e sistemi ELISA sono indirizzati all'individuazione dell'acido ocadaico e di dinofisitossina I.

Gli studi sull'alga produttrice di mucillagine, isolata in laboratorio durante l'evento mare Adriatico 1988, hanno dimostrato l'elevata resistenza di questa specie, classificata come *Amphora coffeaeformis perpusilla*, alle più varie condizioni ambientali (eccesso di nutrienti, presenza di tossici organici e inorganici, probabili condizioni anaerobiche).

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Altre alghe, appartenenti allo stesso genere, sono state isolate nel corso del fenomeno che, nel 1989, interessò nuovamente vasti tratti del mare Adriatico.

Una campagna di rilevamento eseguita su carote di sedimenti raccolte in mare di fronte alle foci dei più grandi fiumi dell'alto e medio Adriatico ha dimostrato la grande diffusione di diatomee tra la popolazione autotrofa dei sedimenti marini. Sono anche state isolate alghe del genere *Amphora* in grado di produrre gelatine ma, accanto a questa componente vegetale, si sono trovati cianobatteri che producevano esometaboliti mucosi. Si è ipotizzato che l'ambiente, alterato dall'antropizzazione del territorio, abbia esercitato una pressione selettiva sull'ecosistema bentonico, favorendo gruppi di organismi in grado di proteggersi dai contaminanti, concentrati al livello dei fondali marini, con la produzione di prodotti mucosi.

Sono stati affrontati studi volti alla standardizzazione dei sistemi per vagliare il coefficiente di biodegradabilità di prodotti come le plastiche di difficile attacco da parte della flora batterica ambientale. Sono in corso di studio esperienze per definire gli standard più idonei e per produrre inoculi controllati che possano eliminare la non ripetitività e la non riproducibilità insita nel test di Sturm, in realtà nato per valutare la biodegradabilità di prodotti solubili molto rappresentati nelle acque reflue quali i tensioattivi.

Limitatamente al problema del risparmio energetico, si è affrontato, nell'ambito del riutilizzo possibile dei fanghi in agricoltura, l'aspetto sanitario connesso con la possibile presenza in essi di uova di elminti. E' stato messo a punto un sistema di rivelazione che è stato poi trasferito alla com-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

ponente acqua degli impianti di depurazione, per la quale si è saggiata una serie di sistemi fisici e chimici di concentrazione. In questo caso infatti l'analisi andrebbe eseguita su 50 o più litri di acqua.

Si è, inoltre, avviato uno studio sui corpi idrici che scaricano acqua dolce lungo la costa laziale, escludendo il più studiato fiume Tevere. La qualità delle acque destinate a balneazione è pesantemente colpita dallo stato igienico-sanitario dei piccoli corpi idrici che, per portata, non hanno la capacità di diluirsi in mare lontano dalla costa, ma che, dal gioco delle correnti, vengono "schiacciati" direttamente lungo il litorale, interessando la parte destra o sinistra della costa rispetto al loro punto di sbocco. In tutti si è trovato un gravoso stato di inquinamento che va peggiorando dalla sorgente alla foce. Unica eccezione è il fiume Arrone, che all'origine si trova in condizioni di contaminazione peggiori che alla foce.

Questo studio troverà un riscontro della situazione in mare registrata da un altro piano di ricerca che viene sviluppato dall'Università di Roma e che ha per obiettivo di cogliere la diffusione, in mare, dell'inquinamento proveniente da terra.

E' stato infine messo a punto un sistema per vagliare la qualità dell'aria con riferimento alla presenza di anidride solforosa. Questa riduce, in modo proporzionale alla sua concentrazione, la popolazione di lieviti *Sporobolomyces roseus* che colonizzano la fillosfera di alberi e arbusti. Attraverso questo indicatore si costruiranno mappe della presunta qualità dell'aria che dovranno poi essere validate attraverso l'esame del parametro chimico di riscontro.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

***Miasi da Cochlyomya
hominivorax***

*Ciclo biologico
e caratteristiche
del parassita*

Le femmine adulte sono attratte dai materiali organici (sangue, siero, pus, ecc.) che fuoriescono da ferite o piaghe, dove depongono i pacchetti di uova dalle quali, nel giro di qualche ora, si sviluppano le larve che cominciano a penetrare nei tessuti dove completano il loro ciclo in quattro-cinque giorni, causando estese e profonde lesioni. Una volta completato lo sviluppo, le larve cadono a terra dove si impupano e, se trovano adatte condizioni climatiche, diventano adulte nel giro di una settimana. Perché ciò avvenga, la temperatura non deve scendere al di sotto dei 12 gradi.

La miasi può colpire tutti gli animali a sangue caldo, uomo compreso. Qualsiasi ferita o trauma accidentale (ferite da ectoparassiti, castrazioni, tosatura, ecc.) può rappresentare una porta di ingresso per l'infezione, come anche il cordone ombelicale dei neonati.

L'azione traumatizzante e distruttiva delle larve, in assenza di trattamenti adeguati, può avere conseguenze molto gravi in seguito all'invasione di germi di irruzione secondaria, provocando lesioni profonde e diffuse, scadimento delle condizioni generali dell'animale, danni alle pelli e, a volte, la morte.

Situazione internazionale

Secondo i dati riportati dall'ultimo *Annuario di Sanità Animale* della FAO la *Cochlyomyia hominivorax*, oltre che in Libia, è presente nei seguenti paesi: Belize, Brasile, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, Giamaica, Messico, Panama, Paraguay, Repubblica Dominicana, Suriname, Trinidad e Tobago, Venezuela.

Nell'ambito della 57ª Sessione dell'Office International des Epizooties, la miasi da *C. hominivorax* è stata inserita nella lista B, in accordo con i criteri di classificazione internazionale delle malattie animali.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

**La miasi da *C. hominivorax*
in Libia**

La presenza della *C. hominivorax* in Libia è stata accertata ufficialmente nel 1988, prima segnalazione della mosca al di fuori del continente americano (Figura 2). Visto il grande rischio che questo rappresenta sia per molti paesi africani che per il Mediterraneo, la FAO ha fatto appello a varie istituzioni e governi per raccogliere i fondi necessari e dare inizio al programma di eradicazione che si basa sulla dispersione per via aerea di mosche sterili sulle zone infestate. A fornire le mosche è stata la "Commissione messico-americana per l'eradicazione della *C. hominivorax*", che gestisce stabilimenti altamente specializzati, in grado di produrre un grande numero di mosche, il cui arrivo in Libia avviene settimanalmente. La Commissione possiede grande esperienza in questo campo, avendo organizzato la riuscita campagna di eradicazione dal sud degli Stati Uniti e continuando a portare avanti l'eradicazione in Messico, che è quasi al termine.

La strategia per l'eradicazione della *C. hominivorax* in Libia si articola sui seguenti punti: 1) sorveglianza e ispezione degli animali recettivi; 2) trattamento a fondo delle ferite; 3) controllo sui movimenti degli animali e quarantena per gli animali provenienti da zone infette; 4) campagne di informazione per gli allevatori ed il pubblico in generale; 5) produzione in Messico delle mosche e loro sterilizzazione con raggi gamma; 6) trasporto delle mosche sterili dal Messico alla Libia; 7) rilasci programmati delle mosche sterili sopra le aree infestate e adiacenti; 8) valutazione della performance delle mosche sterili; 9) controllo di qualità delle mosche sterili; 10) corsi di formazione; 11) attività di ricerca, pubblicazioni.

Fondi

I fondi necessari per il programma di eradicazione provengono in misura rilevante dall'IFAD (International Fund for Agricultural Development), dall'UNDP (United Nations Development Programme), dalla Comunità Eco-

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Aggiornamento
sulla campagna
di eradicazione

nomica Europea, dall'ADB (African Development Bank) e da vari paesi che contribuiscono in termini di finanziamento, di personale o attraverso la fornitura di materiali. I paesi interessati sono: Australia, Germania, Grecia, Italia, Norvegia, Olanda, Spagna, Stati Uniti d'America, Svezia, Turchia.

Il costo totale della campagna di eradicazione, da sviluppare in due anni, è di 118 milioni di dollari, circa 120 miliardi di lire.

Durante tutto il 1990 sono stati ispezionati un milione, un milione e mezzo di animali ogni mese e sono state raccolte circa 10.000 larve di cui il 95% è risultato essere *C. hominivorax*.

L'incidenza della malattia è andata stabilmente aumentando, passando da 95 casi di gennaio, fino a raggiungere un picco di circa 3.000 nuovi casi in settembre, probabilmente a causa del clima particolarmente favorevole, tenendo conto che la temperatura ideale per la mosca è di 20 gradi.

Dal mese di ottobre è andata progressivamente diminuendo, registrandosi 1.704 nuovi casi. Questa diminuzione, oltre che all'abbassamento di temperatura, è anche dovuta all'intensificazione della sorveglianza e ai trattamenti sistematici degli animali colpiti.

La zona interessata è confinata alla regione costiera, ai due lati di Tripoli. Ad Occidente arriva fino a 20 km dal confine con la Tunisia e ad ovest fino alla città di Misurata, per una lunghezza totale di circa 400 km. I paesi confinanti e limitrofi considerati ad alto rischio sono Tunisia, Algeria, Egitto, Sudan, Chad e Niger. In questi paesi è stata intensificata la sorveglianza e l'ispezione degli animali, per la ricerca delle lesioni tipiche, e sono stati lanciati programmi educativi ed informativi per gli allevatori ed il pubblico in generale.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Il piano di eradicazione messo a punto dalla FAO ha iniziato la sua fase preparatoria nell'agosto del 1990, cominciando a provvedere ai locali, alle attrezzature e al personale necessario per ricevere le mosche sterili ed organizzare il loro rilascio aereo. Questa fase ha anche previsto lanci limitati di mosche, allo scopo di addestrare il personale e di mettere a punto una metodologia il più efficace possibile.

Nel dicembre 1990 è arrivato a Tripoli il primo carico di 3 milioni di pupe sterili. Una volta trasformatesi in mosche, sono state lanciate dagli aerei in scatole di cartone, secondo il metodo già abbondantemente sperimentato in Messico. In totale, 2.200 scatole, ciascuna contenente approssimativamente 1.600 mosche, sono state lanciate in un'area di circa 6.000 km².

In novembre e dicembre i nuovi casi di miasi sono andati diminuendo rispetto al picco registrato in settembre (in dicembre 191 nuovi casi). Durante le prime tre settimane della fase preparatoria sono state disperse 14 milioni di mosche sterili che sono salite a 35 milioni nei mesi successivi. L'obiettivo era di disperdere più mosche sterili possibile durante la prima parte dell'anno, per ottimizzarne l'impatto, attraverso un maggiore rapporto tra mosche sterili e native.

Venti milioni di mosche per settimana verranno disperse nei primi due mesi del 1991, 40 milioni per settimana in aprile, 50 milioni per settimana in maggio e 100 milioni da giugno a dicembre. L'area di dispersione è stata ampliata a 25.000 km², coprendo l'intera zona infetta. Con l'aumento del numero di mosche disperse si coprirà un'area più ampia, considerando una zona di protezione di 50 km intorno alla zona infetta.

Il controllo di qualità ha dimostrato che le mosche sterili sono vitali e le catture con le trappole hanno dimostrato che sono ben attive sul campo.

Grande preoccupazione desta il possibile impatto che la miasi potrebbe avere sulla fauna selvatica. Nel Texas,

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Attività del gruppo
di lavoro sulla miasi
da *C. hominivorax*

prima dell'eradicazione definitiva della *C. hominivorax*, è stato calcolato che circa l'80% dei giovani cervi morivano in seguito alla malattia. Se un animale selvatico si infesta, non potendo essere né identificato né trattato, può portare alla contaminazione di altre migliaia di animali. Ciò è particolarmente temibile nella sventurata eventualità che la *C. hominivorax* riesca ad attraversare il deserto del Sahara e raggiungere i grandi parchi naturali dell'Africa Orientale, dove provocherebbe danni economici ed ambientali incalcolabili.

E' stato costituito un apposito gruppo di lavoro, composto da rappresentanti di: Laboratorio di Parassitologia dell'ISS, Centro di Collaborazione OMS/FAO, Ministero della Sanità, Ministero degli Affari Esteri, Università di Bari e di Bologna, che ha svolto le seguenti attività principali:

Roma, 9 giugno 1989: Seminario di aggiornamento su

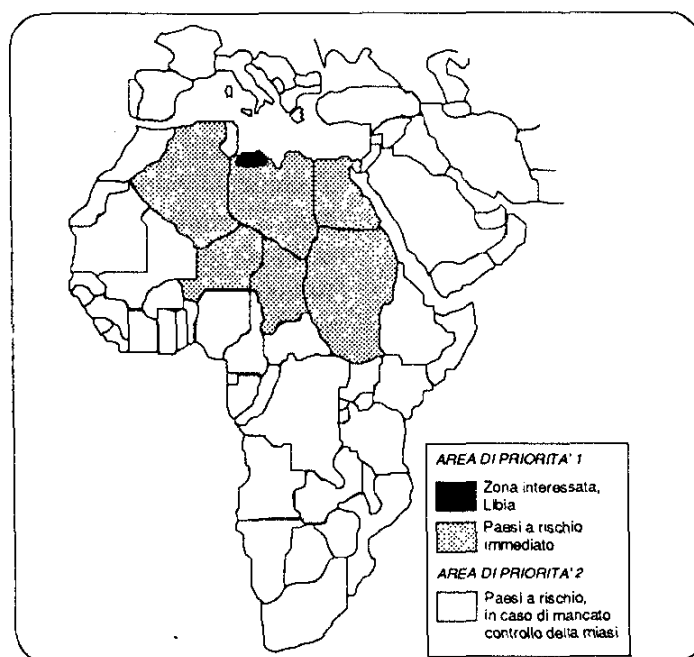


Figura 2. - Situazione attuale della *C. hominivorax* in Africa

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

"Miasi da *C. hominivorax*".

Teramo, 18 giugno 1990: Giornata di aggiornamento per i veterinari del SSN dell'Abruzzo e del Molise sulle miasi in generale, con particolare riferimento alla miasi americana da *C. hominivorax*.

Roma, 25 luglio 1990: Seminario rivolto ai veterinari di frontiera sulle miasi in generale e la *C. hominivorax*, con particolare riguardo alla sorveglianza e all'ispezione degli animali importati per il rilievo di lesioni cutanee attribuibili alla *C. hominivorax*.

Giornate di aggiornamento per veterinari organizzate a Sassari e Malta.

Riconoscimento, da parte della Direzione Generale dei Servizi Veterinari del Ministero della Sanità, del Laboratorio di Parassitologia, Reparto Entomologia, come Centro di riferimento nazionale per l'identificazione della *C. hominivorax*.

Elaborazione, in collaborazione con la Direzione Generale dei Servizi Veterinari del Ministero della Sanità, di una Circolare distribuita a tutti gli Uffici veterinari di frontiera (porti, aeroporti, posti di confine) circa la sorveglianza sulla diffusione delle miasi per la prevenzione di *C. hominivorax*. La circolare, emanata con il numero 28 dalla Direzione Generale dei Servizi Veterinari, Divisione II, in data 22 ottobre 1990 (Protocollo n. 600.2/24438/6554), contiene inoltre informazioni sulle modalità di prelievo e fissaggio delle larve e sul loro invio al Centro di riferimento per l'identificazione (Reparto di Entomologia, Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità) ed un elenco dei paesi in cui è stata denunciata ufficialmente la presenza della mosca.

FAO, maggio 1990: Partecipazione alla riunione dei paesi finanziatori.

Preparazione, raccolta e diffusione di materiale didattico ed informativo.

Divulgazione dell'informazione trasmessa periodicamente dalla FAO attraverso la *New World Screw-worm Newsletter*.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

**Il Centro Operativo AIDS.
Funzioni ed attività**

Nel gennaio 1987 il Ministro della Sanità ha emanato un decreto che ha creato la Commissione nazionale per la lotta all'AIDS (CNA), con incarico di coordinamento e indirizzo dell'attività del Servizio Sanitario Nazionale nella lotta all'AIDS; nell'art. 3 dello stesso decreto venne istituito il Centro Operativo AIDS (COA) quale braccio operativo della Commissione nazionale.

Nel marzo del 1988, un nuovo decreto ministeriale ha ridefinito le attribuzioni e le competenze del Centro Operativo AIDS, prevedendo una parte del Centro presso il Ministero della Sanità, Servizio Centrale per la Programmazione Sanitaria, oltre alla già esistente sezione dell'ISS. Contemporaneamente fu meglio definita la notevole attività nel campo della diagnostica e del controllo di laboratorio dell'ISS, con una sezione virologica del COA.

Le finalità e i compiti del COA vengono così definiti dal decreto:

"Il COA cura le attività di sorveglianza epidemiologica nazionale sulle infezioni da HIV nell'adulto e nel bambino ed il sistema di farmacovigilanza sui farmaci attinenti l'infezione da HIV e le malattie relative (AIDS, ARC, LAS)".

"Il COA provvede, secondo le direttive della Commissione nazionale AIDS, ad attività di documentazione scientifica, alla raccolta di materiali informativi e formativi, ai rapporti con analoghi organismi di altri paesi".

"Il COA può essere chiamato dalla Commissione nazionale a svolgere specifiche attività di informazione".

"Il COA svolge attività di segreteria per la Commissione nazionale AIDS; cura gli aspetti amministrativo-contabili relativi al funzionamento della Commissione stessa".

Esistono pertanto due diverse strutture COA: una "amministrativa" presso il Ministero della Sanità ed una "epidemiologica" presso l'ISS.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

A queste afferiscono un numero limitato di dipendenti di ruolo, sia dell'ISS che del Ministero (circa 10) e circa 30 collaboratori laureati e diplomati a contratto annuale secondo le modalità di gestione delle convenzioni ISS.

La parte epidemiologica si svolge interamente all'interno del "Reparto Malattie infettive" del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ed è organizzata in diverse sezioni che identificano gruppi di lavoro per specifiche responsabilità.

Il carico di lavoro del COA è andato aumentando parallelamente alla crescita della curva dei casi di AIDS. La sua attività si è quindi arricchita ed ha abbracciato progressivamente diversi settori di cui si dà di seguito un quadro riassuntivo dell'attività.

Attività di sorveglianza

AIDS. - La sorveglianza dell'AIDS è stata attività specifica del COA dell'ISS che ha provveduto, congiuntamente con il "Reparto Malattie Infettive" del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, alla revisione della definizione di caso, alla riorganizzazione del Registro nazionale AIDS, curando la compilazione di rapporti trimestrali e all'elaborazione di un Software standard (RAIDS) per l'input delle schede di notifica dei casi, che è stato messo a disposizione delle regioni che non disponessero già di un sistema proprio.

Sono stati inoltre intrapresi studi interpretativi tra cui uno studio volto a controllare la qualità delle certificazioni di decesso. Sono stati esaminati circa 1.400 casi di decessi di malati di AIDS confrontando la motivazione dichiarata nel certificato di morte, dove spesso il decesso viene attribuito ad altre cause e non viene individuata l'infezione; questo al fine di misurare il margine di errore nelle statistiche ufficiali dei decessi di AIDS che vengono fatte sulla base delle certificazioni di morte.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Sorveglianza delle infezioni da HIV. - Secondo le indicazioni della Commissione è stato spostato l'interesse dall'AIDS alle infezioni da HIV in modo da consentire una più precoce conoscenza del fenomeno.

E' proseguita l'attività istituzionale di raccolta e archiviazione dei dati per lo screening delle donazioni di sangue attraverso la raccolta di informazioni su un milione e mezzo di donazioni/anno. Questo ha costituito uno strumento indispensabile per la sorveglianza sulle trasfusioni di sangue. E' stata intrapresa inoltre una ricerca sull'infezione da HIV da emotrasfusione con il metodo del "look back", cioè indagando prima sui riceventi a rischio attraverso i donatori positivi, poi sugli stessi riceventi.

Nel settore della tossicodipendenza è stata avviata la pianificazione un progetto sperimentale di sorveglianza definito "seroconversion study" che mira a stimare l'incidenza di nuove infezioni in soggetti tossicodipendenti. A tale scopo sono già stati contattati 5 centri con una larga afferenza di soggetti, distribuiti in diverse aree geografiche italiane.

Sempre in questo settore sono stati inoltre avviati due studi, uno in collaborazione con l'OMS (sui comportamenti e le unità da strada), l'altro nell'ambito di un progetto CEE, coordinato dal COA, relativo alla valutazione degli interventi di prevenzione dell'AIDS nei tossicodipendenti.

E' stato altresì avviato uno studio per l'elaborazione di un sistema sperimentale di sorveglianza di infezioni da altri retrovirus (HTLV1 e 2 - HIV2), in cui viene esaminata la fattibilità di un Registro nazionale di queste infezioni, nonché uno studio per valutare la prevalenza, i fattori di rischio e l'impatto delle misure preventive nei partner di emofilici.

E' stata infine costituita, su mandato della Commissione nazionale AIDS, la rete di sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse, unificando con protocollo unico i circa 50 centri clinici per la cura e la diagnosi di queste

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Studi epidemiologici

malattie esistenti nelle diverse regioni italiane. Sono in fase di completamento i protocolli per la definizione di caso, per la sistematizzazione dei dati e quelli riguardanti le caratteristiche dei flussi informativi, che prossimamente verranno diffusi a tutti i centri interessati.

AIDS. - Lo sviluppo di modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia ha permesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano nazionale AIDS. La dinamica di questo lavoro permette di effettuare verifiche e modifiche in corso d'opera; tra i risultati di quest'azione la verifica del ritardo di notifica dei casi di AIDS e la stima del tempo di incubazione hanno permesso di mirare molto più precisamente i modelli studiati.

Un impegno multicentrico, che coinvolge 20 centri periferici, è lo studio di coorte sui tossicodipendenti dal quale è stato possibile ottenere una prima stima dell'incidenza dell'AIDS in questa popolazione. Lo studio sta avendo importanti sviluppi e accanto ai tossicodipendenti vengono ora arruolati anche omosessuali e soggetti che hanno contratto l'infezione per via eterosessuale.

E' in corso uno studio multicentrico (circa 15 centri) sulle caratteristiche cliniche del Sarcoma di Kaposi nelle donne. Inoltre, sulla base del Registro nazionale AIDS, si sta cercando di definire l'impatto delle differenti infezioni opportunistiche nei casi di AIDS registrati.

Infezione da HIV. - E' stata avviata una collaborazione con l'Istituto di Malattie Infettive dell'Università di Milano, che ha avviato uno studio multicentrico nazionale che coinvolge 15 centri, mirante a definire e valutare i fattori di rischio per la trasmissione eterosessuale.

In campo ematologico si è realizzato il primo Registro nazionale Emofilici che ha già arruolato circa 3.000 sog-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

getti con coagulopatie congenite. Su questo si è innestato uno studio retrospettivo di una coorte di emofilici per valutare la sopravvivenza ed il tempo di latenza fino ad AIDS conclamata.

Pediatria. - La sorveglianza dell'AIDS conclamato in età compresa tra 0 e 14 anni compiuti è stata svolta esaminando ed analizzando i casi afferenti al Registro nazionale AIDS presso il Centro Operativo AIDS. Oltre all'esame dei trend e all'elaborazione di un rapporto periodico, tali dati sono stati utilizzati per l'individuazione di eventuali fattori predittivi per l'infezione (allattamento materno, tipo di parto). Infine, ancora sulla base dei dati afferenti al Registro AIDS, è stata studiata la distribuzione dei tempi di incubazione della malattia.

Altra attività svolta sulla base dei dati afferenti al COA ha riguardato la distribuzione delle modalità di trasmissione, la distribuzione per sesso negli adolescenti (età 13-19 anni) e l'identificazione di specifiche aree di prevenzione.

E' stata inoltre attivata una collaborazione con il "gruppo terapia" con il quale è attualmente in corso la preparazione di specifiche procedure analitiche per i trial AZT e DDI.

Attività di prevenzione

E' stata programmata una vasta campagna informativa (del costo di 35 miliardi) approvata dalla CNA e coordinata dal COA ministeriale. Per ogni categoria di utenti è prevista una serie di manifesti, locandine in discoteche e ritrovi, inserti su giornali specifici. Inoltre è prevista nel piano la produzione di videocassette, kit informativi, lungometraggi, canzoni e vari inserti su periodici a larga diffusione.

Il "Telefono Verde AIDS", istituito nel giugno 1987, ha mantenuto il suo servizio a livelli elevati; è un numero

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

verde (1678-61061) accessibile da tutt'Italia con un solo gettone, al quale pervengono ancora più di 80 chiamate giornaliere, oltre a numerose richieste scritte. Il servizio funziona per 4 ore al giorno con l'impegno di 6 operatori professionali.

E' stato messo a punto un software specifico per la raccolta dei dati relativi alle chiamate: età e sesso dell'utente, provenienza della chiamata, categoria di rischio, ecc., al fine di valutare le variazioni della qualità della domanda di informazione della popolazione in relazione alla campagna nazionale di informazione e permettere di indirizzare meglio il messaggio preventivo.

Terapia

Come da DM 27/7/87 continua la farmacovigilanza individualizzata per il farmaco AZT: sono stati resi disponibili gli attesi risultati di valutazione che, oltre a confermare la giusta scelta di un protocollo di farmacovigilanza, offrono incoraggiamento e guida all'uso appropriato dell'unico farmaco finora disponibile contro l'AIDS. Inoltre il COA coordina studi che mirano ad individuare migliori modalità di somministrazione dell'AZT, e studi anche europei su farmaci diretti contro le infezioni opportunistiche.

Nell'ambito del Progetto nazionale di ricerca sull'AIDS e della Commissione CEE sugli aspetti clinico-terapeutici dell'AIDS, numerosi trial clinici su farmaci sperimentali sono attualmente coordinati dal COA: in particolare di notevole rilevanza internazionale sono gli studi sul DDI che coinvolgeranno circa 1.000 pazienti in oltre 20 centri clinici italiani.

E' infine in corso di realizzazione una rete informatica di raccolta di dati tra i vari centri coinvolti nelle sperimentazioni.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Diagnostica

Il controllo di qualità ha visto completare la fase preparatoria con l'aggiunta, al già approvato programma diretto allo screening del sangue, di un programma triennale per il controllo qualitativo dei test anti-HIV nei centri trasfusionali italiani che mira a controllare la corretta metodologia di analisi ed al quale collabora la "sezione sangue" del COA.

Pianificazione

Un grosso impegno è stata la costruzione del Piano nazionale AIDS: un complesso coarcevo di elementi che hanno occupato una considerevole parte delle forze disponibili, sia nella Commissione nazionale che nelle due sezioni del COA.

Per la programmazione AIDS il COA dell'ISS ha condotto l'indagine nazionale sulle degenze degli ammalati AIDS che ha permesso di valutare le reali dimensioni della ospedalizzazione dei pazienti nei vari stadi dell'infezione da HIV e quindi di pianificarne i bisogni. Lo studio è stato fatto in 9 centri di malattie infettive e prende in considerazione i dati relativi alle coorti di pazienti entrati in ospedale negli anni 1984-1986 e 1987-1988.

Per analogo motivo è stata avviata e completata l'indagine nazionale sull'offerta di specialisti in malattie infettive con un'indagine effettuata presso le 22 facoltà di medicina del paese.

**Commissione
nazionale
AIDS**

Il COA, sulla base dei suoi compiti, cura l'organizzazione e il funzionamento della Commissione nazionale, nonché la stesura e la composizione dei numerosi documenti da essa prodotti; il gruppo ministeriale cura in particolare l'or-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Collaborazioni

ganizzazione delle riunioni della CNA (circa 20 all'anno) e la redazione dei documenti offrendo assistenza di locali e di segreteria.

Praticamente nessuna delle attività COA si esaurisce "intra moenia"; malgrado tutte le sue attività siano in collaborazione con altre strutture scientifico-sanitarie.

Tutte le attività di sorveglianza sono condotte insieme alle strutture periferiche del SSN, quasi sempre con il coordinamento degli Assessorati regionali alla Sanità. Anche numerose attività di ricerca vedono strutture del SSN quale parte attiva di ricerca epidemiologica, mentre l'Università è il primo partner scientifico della ricerca sulle infezioni da HIV.

Numerose sono altresì le collaborazioni internazionali: tre progetti CEE sono svolti nell'ambito del COA, insieme a due progetti OMS-GPA (Global Programme on AIDS). Una continua collaborazione è in corso da tempo con il Center for Disease Control di Atlanta, che assiste il COA anche nell'attività di formazione.

Sono in corso di definizione protocolli di ricerca in collaborazione con il National Institute of Health americano.

**Casi di AIDS conclamato
notificati in Italia
al 31.12.1990**

Al 31 dicembre 1990 sono pervenute al COA 8.227 notifiche di casi di AIDS.

Questo numero non rappresenta in modo completo la dimensione del fenomeno AIDS nel paese; infatti esiste un

ritardo di notifica per il quale il numero dei casi di AIDS diagnosticati ad oggi è superiore al numero di notifiche di AIDS pervenute al COA alla stessa data.

Nel confronto internazionale al 30 settembre 1990 l'Italia si pone al secondo posto in Europa per numero di casi notificati, dopo la Francia, mentre, se il numero totale di casi viene riferito alla popolazione presente, l'Italia viene classificata al quinto posto. Insieme alla Francia, alla Spagna, alla Svizzera e alla Danimarca il nostro paese mantiene una curva epidemica ad elevata crescita.

La Figura 3 riporta la distribuzione geografica dei casi per regione di residenza.

Tenuto conto che l'AIDS non è un'unica epidemia, bensì un gruppo di diverse situazioni epidemiologiche caratterizzate dal modo di trasmissione dell'infezione, la Tabella 2 mostra la distribuzione dei casi adulti e pediatrici per tipo di trasmissione.

Degli 8.023 casi adulti, il 67,6% è stato ricondotto all'assunzione per via endovenosa di sostanze stupefacenti, mentre il 15,9% è stato attribuito a rapporti omo/bisessuali.

La trasmissione dell'infezione con trasfusione di sangue o emoderivati è responsabile del 2,8% dei casi.

Due variazioni nella classificazione dei modi di trasmissione dell'infezione sono stati apportati al Registro nazionale AIDS, coerentemente con gli accordi internazionali; queste variazioni rendono le specifiche tabelle diverse da quelle riportate nei precedenti rapporti:

1) i casi in cui l'acquisizione dell'infezione è stata fatta risalire a contagio per via eterosessuale risultano partner di bisessuali, tossicodipendenti, tossicodipendenti/bisessuali, emofilici, trasfusi, originari di zone endemiche;

2) i soggetti nella cui storia di rischi comparivano soltanto contatti sessuali con prostitute sono stati inseriti,

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

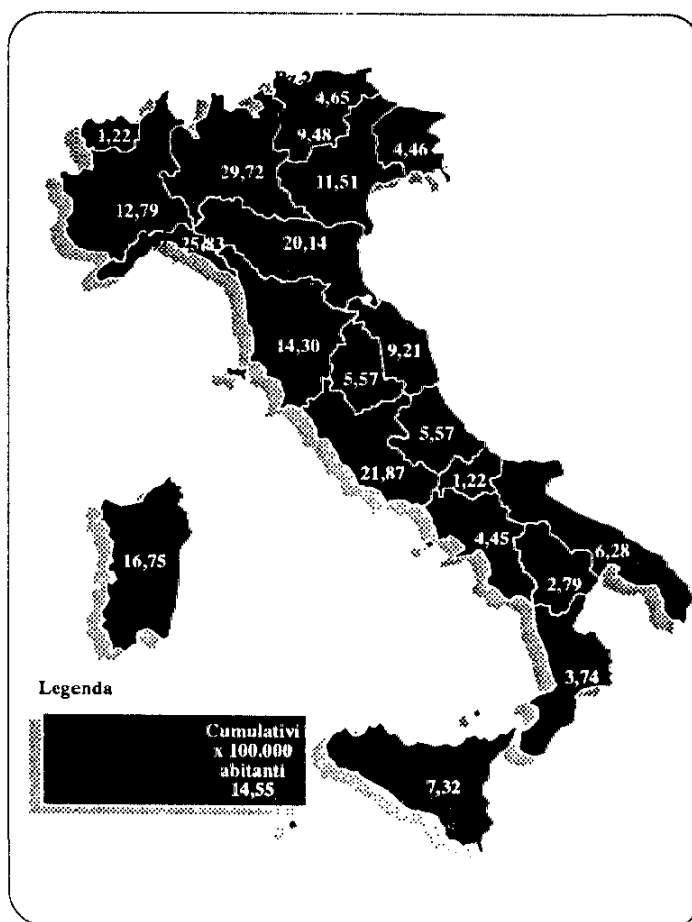


Figura 3. - Distribuzione dei casi di AIDS per regione di residenza al 31.12.90

specificandolo, tra i casi non determinati e non, come in precedenza, tra i casi "eterosessuali": si tratta di 84 maschi che quindi contribuiscono a diminuire il peso della categoria "eterosessuali" nella casistica AIDS.

Fino ad ora 116 casi di AIDS inizialmente a rischio non determinato sono stati riclassificati secondo esposizioni note.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

Tabella 2. - Distribuzione dei casi di AIDS per tipo di trasmissione e sesso notificati in Italia al 31.12.90

Trasmissione	Maschio	Femmina	Totale	%
Omosessualità	882	0	882	11,0
Bisessualità	393	0	393	4,9
Tossicodipendenza	4343	1081	5424	67,6
Tossicodipendenza/Omosex	106	0	106	1,3
Tossicodipendenza/Bisex	113	0	113	1,4
Emofilia	106	1	107	1,3
Trasfusioni	74	49	123	1,5
Eterosessualità	242	272	514	6,4
di cui:				
- partner bisex	0	9	9	1,8
- partner tossicodipendente	114	167	281	54,7
- partner tossicodipendente/bisex	0	3	3	0,6
- partner emofilico	0	7	7	1,4
- partner trasfuso	6	2	8	1,6
- partner zone endemiche	77	11	88	17,1
- partner non determinato	45	73	118	23,0
Non determinato	211	47	258	3,2
Non det. partner prostitute	99	0	99	1,2
Prostituzione	0	4	4	0,0
Totale Adulti	6569	1454	8023	100,0
Figlio di madre:				
- Tossicodipendente	55	60	115	56,4
- Contatto eterosessuale	30	31	61	29,9
- Trasfusa	2	1	3	1,5
- Non determinata	0	5	5	2,5
Emofilia	12	0	12	5,9
Trasfusioni	2	4	6	2,9
Non determinato	1	1	2	1,0
Totale Pedatrici	102	102	204	100,0
TOTALE	6671	1556	8227	

Peculiare il problema dei casi di AIDS nei bambini: 204 casi segnalati, dei quali il 90,3% ha ricevuto l'infezione dalla madre, mentre i restanti l'hanno contratta da trasfusioni di sangue o emoderivati. Dei 204 casi a trasmissione

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

verticale 115 sono risultati figli di madri infette tossicodipendenti.

Va sempre tenuto conto, specie negli ultimi mesi, del fenomeno "ritardo di notifica" che provoca un'apparente diminuzione delle cifre.

Notevoli sono le differenze regionali: mentre in Liguria il 79,2% dei casi è attribuibile alla tossicodipendenza, nel Lazio la stessa modalità di trasmissione è pari solo al 57,1% di tutti i casi segnalati. Analogamente, circa un quarto dei casi in Friuli-Venezia Giulia è riferito a comportamento omosessuale, mentre in Sardegna lo è solo il 2,3% dei casi.

Nelle rilevazioni in cui i casi sono distribuiti per sesso ed età al momento della diagnosi, si nota invece che l'età media dei maschi è apprezzabilmente maggiore di quella delle femmine, essendo attribuibile al contributo dei soggetti con comportamento omosessuale.

Permane una grande quantità di casi di AIDS negli italiani sotto i trenta anni (4.324 casi = 53%): dalle conoscenze disponibili sui tempi di incubazione, si può desumere che questi casi abbiano contratto l'infezione prima del ventesimo anno di età.

Al 30 settembre 1990 sono stati notificati al Registro nazionale AIDS 387 casi per i quali non era documentata la via di acquisizione dell'infezione. Tra questi sono compresi 4 donne prostitute e 83 soggetti maschi che riferivano come unico fattore di rischio rapporti con prostitute.

Negli ultimi due anni i casi di AIDS a rischio indeterminato sono andati continuamente aumentando fino a diventare, nel terzo trimestre 1990, il terzo gruppo tra le categorie a rischio dopo tossicodipendenti e omosessuali. Questo progressivo aumento potrebbe indicare la tendenza dell'infezione a passare alla popolazione generale, soprattutto

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

attraverso il contagio eterosessuale; ma può essere dovuto anche ad una minore accuratezza nell'anamnesi per una maggiore reticenza sui propri comportamenti a rischio da parte di questi soggetti, o per l'aumentato carico di lavoro nei centri notificanti.

Dal maggio 1990 è quindi iniziata un'indagine presso i medici che avevano segnalato i casi di AIDS, con lo scopo di raccogliere nuovi dati su questi pazienti, dato che spesso sono disponibili nuove informazioni a distanza di tempo dalla diagnosi. Nell'indagine sono stati inclusi i 387 casi non determinati più altri 49 casi, classificati come eterosessuali, per i quali non era indicata la categoria del partner a rischio.

Su 436 lettere inviate ai medici segnalatori sono pervenute al COA, al 31.12.90, 245 risposte: 116 soggetti sono stati riclassificati nelle categorie a rischio note; 42 sono stati partner di prostituta; 37 soggetti sono deceduti o persi al follow-up, e per questi non è stato possibile ottenere ulteriori informazioni; per altri 46 soggetti i dati ottenuti sono da considerare ancora incompleti.

Per 14 soggetti, indicati come "altre possibili esposizioni", sono state identificate possibili vie di trasmissione quali esposizione professionale (senza però documentazione della sierconversione); convivenza con soggetti sieropositivi (senza rapporti sessuali); altre pratiche sanitarie che verosimilmente possono aver portato all'infezione. Questi casi continuano ad essere inseriti nel gruppo dei non determinati e potrebbero essere sottoposti in futuro ad un'indagine attiva presso i centri segnalatori per verificare l'esistenza di contagio attraverso vie alternative.

I casi per i quali non è pervenuta risposta e i casi con dati incompleti devono essere considerati tuttora sotto indagine insieme ai casi di AIDS non determinati pervenuti al COA dopo il 30.9.90; per tutti questi casi è prevista un'ulteriore richiesta di informazioni a distanza di tempo.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' DI CONTROLLO,

SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

***Il morbillo in Italia:
uno straordinario successo
della prevenzione***

La profilassi vaccinale ha sempre rappresentato in Italia e nel mondo l'esempio più convincente dell'efficacia e della convenienza della prevenzione. Tale posizione privilegiata dipende in primo luogo dalla rapidità con cui si ottengono i risultati attesi, tanto che, assumendo per un attimo il punto di vista economico, le risorse impiegate nel programma sono ampiamente compensate dai risparmi dovuti alla eliminazione o riduzione della malattia che si vuole prevenire.

Altro elemento cruciale che rende straordinariamente interessante la prevenzione vaccinale è che la realizzazione operativa dei programmi sul territorio rappresenta una sfida e quindi una formidabile occasione di aggiornamento per i servizi sanitari di base.

Infine, ma non per minore importanza, il successo si consegue se la strategia adottata individua la popolazione bersaglio su solide basi scientifiche e prevede l'offerta attiva e individuale della profilassi.

Nel mondo ha fatto storia l'eradicazione del vaiolo, certificata nel 1979, dopo l'ultimo caso osservato nel 1977; in Italia la sostanziale scomparsa della poliomielite, difterite e tetano (in quest'ultimo caso almeno per le ultime generazioni) sono testimonianze ancora presenti nella memoria storica della popolazione e nella consapevolezza di chi opera nella Sanità Pubblica.

Nel 1990 a questa teoria di successi se ne è aggiunto un altro, ancora parziale, ma talmente significativo da far trarre forza ulteriore a chi vi sta lavorando.

Il programma nazionale di vaccinazione contro il morbillo, promosso dal Consiglio Sanitario Nazionale, è stato coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e finanziato con tre miliardi dal CIPE. Tale programma ha visto coinvolte tutte o parte delle USL di 9 regioni (le Marche, l'Emilia-Romagna e tutte quelle del Sud meno il Molise) e ha suscitato l'adesione, con propri finanziamenti di altre regioni: Lazio, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Umbria e di diverse USL del Veneto. Altre USL si sono attivate nelle rimanenti regioni.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE

Il programma ha previsto l'offerta attiva, dopo la realizzazione di una campagna di educazione sanitaria, della vaccinazione a tutti i bambini di età compresa tra 13 mesi e 8-12 anni, a seconda della situazione epidemiologica preesistente. Non si è indicata la necessità di vaccinare i bambini per i quali i genitori hanno un sicuro ricordo di malattia, vista la dimostrata validità dell'anamnesi rispetto al test sierologico, anche se l'indicazione a vaccinare era assoluta in caso di minimo dubbio. La vaccinazione è stata inoltre raccomandata a tutti gli individui di età superiore che ritenessero di non avere avuto il morbillo.

Il coinvolgimento di una popolazione così ampia (da questa proviene oltre il 90% dei casi di morbillo) e l'offerta attiva rappresentano i due cardini, il primo epidemiologico ed il secondo operativo, della strategia.

E veniamo ai dati: il 1990 era atteso come un anno interepidemico come il 1989 e il 1986 e 1987, durante i quali erano stati notificati poco meno di 25.000 casi di morbillo e rappresentati poco più del 10% dei casi reali (Figura 4). Ebbene nel 1990 sono stati notificati solo poco più di 5.000 casi di morbillo con una riduzione dell'80%. Ma se consideriamo separatamente le regioni che hanno adottato

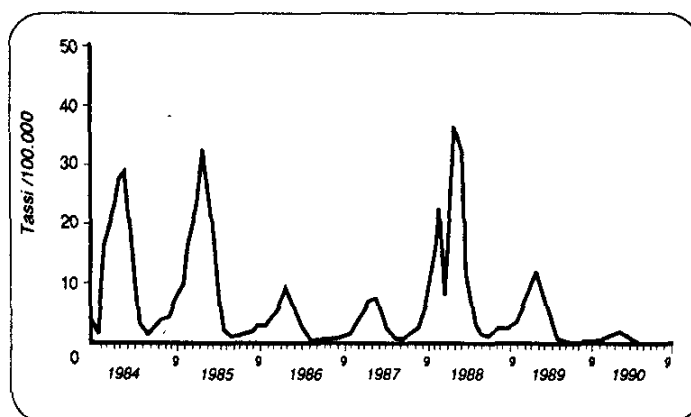


Figura 4. - Tassi di incidenza del morbillo in Italia, 1984-1990

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

il programma e le altre si nota che, mentre nelle prime la riduzione è stata del 90%, nelle altre di appena il 50% (Tabella 3).

Tale imponente riduzione è tuttavia sottostimante la realtà in quanto non tutte le USL delle regioni coinvolte hanno aderito al programma e non tutte le USL coinvolte

Tabella 3. - *Notifiche di morbillo in Italia*

Regioni	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	Attesl Medl
Piemonte	7352	8840	1113	775	16967	2368	203	30000
Val D'Aosta	166	266	0	14	122	6	0	800
Liguria	790	809	96	191	1419	649	205	10000
Lombardia	11838	17968	6852	3869	22621	4034	2132	70000
Trentino								
Alto-Adige	763	387	799	2736	242	357	292	8000
Veneto	8547	4983	836	3099	8523	2922	138	30000
Friuli								
Venezia Giulia	3331	2167	1648	537	3035	1828	259	8000
Emilia-Romagna	8548	9501	3176	1150	8044	5072	356	26000
Italia Sett.	41335	44921	14520	12371	60973	17236	3585	182800
Marche	2349	2102	1089	276	2084	1099	152	12000
Toscana	3585	13408	897	1166	8848	1423	170	26000
Umbria	816	1285	503	36	757	343	248	6000
Lazio	16856	2237	960	3691	3543	2629	477	48000
Italia Centr.	23606	19032	3449	5169	15232	5494	1047	92000
Campania	1646	1257	564	635	2341	1315	55	80000
Abruzzo	754	1701	314	119	2718	235	28	12000
Molise	504	526	117	233	365	334	147	3400
Puglia	3383	3367	1522	638	6869	2593	229	50000
Basilicata	553	437	260	77	1281	463	6	6000
Calabria	954	389	30	327	508	210	20	26000
Italia Mer.	7794	7677	2807	2029	14082	5150	479	177400
Sicilia	1947	2574	88	122	1464	896	52	60000
Sardegna	2467	835	442	936	707	438	21	18000
Italia Ins.	4414	3409	530	1058	2171	1334	73	78000
Italia	77149	75039	21306	20627	92458	29214	5184	530200

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**ATTIVITA' DI CONTROLLO,
SORVEGLIANZA E PREVENZIONE**

lo hanno completato. Ci sono regioni dove i casi notificati provengono quasi esclusivamente dalle aree in cui non si è vaccinato secondo la strategia dell'ISS. Inoltre le notifiche degli anni assunti per il confronto (soprattutto il 1986 e 1987) rappresentano poco più del 10% dei casi reali, mentre quelli del 1990 sono molto più prossimi all'incidenza reale, anche tenendo conto che nelle USL che hanno completato il programma è stato implementato uno speciale sistema di sorveglianza attivo.

Tenendo conto di queste considerazioni, la riduzione dei casi di morbillo, osservata nel 1990, ha rappresentato un risparmio di risorse per mancate cure domiciliari e per mancati ricoveri ospedalieri ammontante ad almeno 8 miliardi, ma forse più realisticamente, per le considerazioni suesposte, a 16 miliardi. Per inciso è stato stimato che il costo delle campagne non ha superato gli 8 miliardi.

Risultati così soddisfacenti confermano la correttezza della strategia vaccinale seguita che, se applicata ovunque con sufficiente determinazione, permetterebbe una rapida eliminazione del morbillo del nostro paese. Per ottenere ciò è necessario che, dove la fase iniziale è terminata, si seguiti a vaccinare tutti i nuovi nati al 13°-15° mese, che si completi il programma nelle USL che non lo hanno ancora concluso e che si generalizzi nelle rimanenti USL e regioni. Per raggiungere questo obiettivo sarebbe auspicabile che l'immunizzazione contro il morbillo venisse resa obbligatoria come raccomandato ripetutamente dal Consiglio Superiore di Sanità fin dal 1985.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

I corsi di aggiornamento

L'Istituto Superiore di Sanità, come è noto, pianifica a livello annuale una complessa attività didattica, prevista in modo specifico dall'art. 9 della Legge di riforma sanitaria n. 833 del 1978. Le iniziative di aggiornamento vengono programmate tenendo conto delle esigenze di formazione che scaturiscono da uno scambio continuo con il personale delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale. Esse inoltre si basano sulle attività di ricerca svolte dai laboratori e dai servizi tecnici dell'ISS, in collaborazione con regioni, università, enti ed organismi nazionali ed internazionali.

Si forniscono qui i dati attinenti all'attività didattica svolta nel 1990, secondo un programma informativo che ha avuto inizio lo scorso anno al fine di illustrare di volta in volta alcuni tra i più significativi aspetti dell'attività in questione.

In particolare, sono stati realizzati 39 corsi di aggiornamento; alcune di queste iniziative (20) si sono giovate di collaborazioni esterne, in taluni casi di organismi internazionali, quali per esempio la World Health Organization (WHO), in altri casi di enti di ricerca e di istituti universitari, di strutture del SSN o di specifici ordini professionali. Le aree formative sono state orientate allo sviluppo di conoscenze e alla soluzione di problemi nei seguenti campi: alimenti, igiene ambientale, epidemiologia, tossicodipendenze, patologia infettiva e non, documentazione biomedica. Le iniziative, articolate in corsi di breve durata, hanno compreso 157 giornate di studio. I dati riportati nella relazione si riferiscono a 35 dei 39 corsi promossi: non sono stati infatti presi in considerazione tre corsi di documentazione, in quanto riservati a utenti abilitati al sistema MEDLARS e un corso di lunga durata destinato a partecipanti provenienti dai paesi in via di sviluppo.

All'attività di insegnamento hanno contribuito, prevalentemente, le diverse componenti che hanno pianificato i programmi scientifici o che vi hanno collaborato. Si è

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tabella 4. - *Distribuzione per settore del numero dei corsi dell'Istituto Superiore di Sanità, della loro durata espressa in giorni, del numero delle domande di iscrizione pervenute e dei partecipanti*

Settore	Corsi N.	Durata (giorni)	Iscrizioni N.	Partecipanti N.
Alimenti	2	4	153	53
Cosmetici	1	3	119	66
Diagnostica	6	19	694	495
Editoriale	1	3	39	24
Epidemiologia e biostatistica	6	30	746	314
Fisica e tecnolo- gie biomediche	1	4	73	56
Igiene ambientale	8	27	732	328
Tossicodipendenze	2	6	267	251
Veterinaria	8	32	744	226
	35	128	3567	1813

registrato infatti il 41% di interventi di personale dell'ISS, il 17% di operatori del SSN, il 26% di università e istituti di ricerca, il 6% di ministeri, il 5% di organismi internazionali, enti ed istituzioni diverse e il restante 5% di istituti stranieri. Come più volte sottolineato, l'impegno e l'interesse del corpo docente dovrebbe essere incoraggiato e riconosciuto; tra l'altro, le remunerazioni offerte per le lezioni appaiono molto modeste e postulano da tempo l'esigenza di un loro adeguamento.

Le domande di iscrizione sono ammontate complessivamente a 3.567; sono stati ammessi a partecipare ai corsi 1.813 operatori; dei quali 1.009 uomini e 804 donne. Nella Tabella 4 vengono indicati, per settore di intervento, il numero dei corsi svolti, la loro durata espressa in giorni, il numero dei partecipanti e delle iscrizioni pervenute. La maggioranza di coloro che hanno partecipato (44%) è

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ'

ATTIVITÀ CULTURALE E DIDATTICA

risultata costituita da laureati in medicina (Figura 5). Nella Tabella 5 sono indicati i dati relativi alle strutture di provenienza dei partecipanti. Si può osservare in proposito che più della loro metà risultano operatori dei servizi territoriali. Nella Figura 6 viene riportata la distribuzione regionale dei partecipanti, che ancora oggi, nonostante gli sforzi volti a contrastare tale tendenza, si presenta poco omogenea in quanto viene ad essere agevolata la partecipazione degli operatori che risiedono nella stessa area in cui vengono svolti i corsi, rispetto a quanti si trovano in regioni più lontane e in particolare nel Meridione, sul quale peraltro confluiscono non tanto problemi di distanze, quanto problemi organizzativi. Questo aspetto era già stato sollevato nella relazione per l'anno 1989, nella quale si attribuiva il numero ridotto dei partecipanti e delle domande di iscrizione provenienti dalle regioni meridionali agli squilibri tuttora presenti nell'organizzazione sanitaria del paese, tali da richiedere uno sforzo delle strutture sanitarie locali per una diffusione più capillare delle informazioni relative

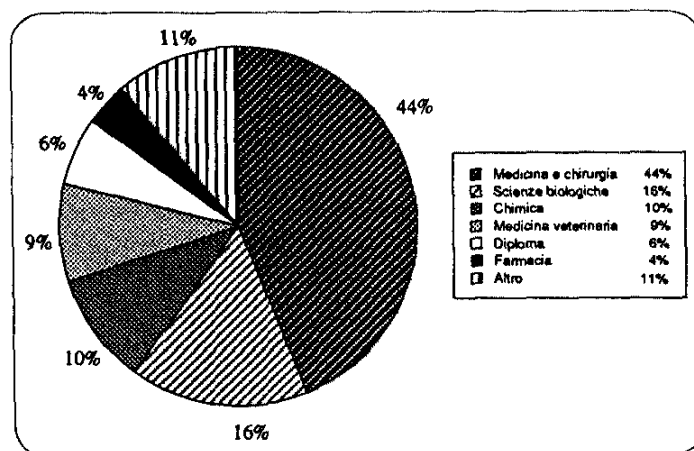


Figura 5. - Distribuzione per titolo di studio dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tabella 5. - *Distribuzione per strutture di appartenenza dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità*

Servizi territoriali	57%
Servizi multizonali	15%
Regioni, province, comuni	5%
Università, enti di ricerca	10%
Ministeri	4%
ISS	7%
Altro	2%

all'attività didattica svolta dall'Istituto. Occorrerà anche per il futuro insistere su questa via.

Nella formulazione dei programmi didattici si è privilegiata un'azione di aggiornamento per problematiche, mediante un adattamento dei metodi ai contenuti per raggiungere obiettivi ben definiti. Al fine di acquisire elementi di riflessione sui risultati raggiunti sono stati utilizzati questionari di tipo analitico e complessivo volti a valutare le opinioni dei partecipanti rispettivamente durante e al termine dei corsi. Con il primo, da considerarsi uno strumento di lavoro per i docenti, si è richiesta una valutazione specifica delle singole unità didattiche. Consegnato all'inizio di ogni singolo corso esso tende ad acquisire dati sulla utilità, sulla modalità di presentazione, sulla chiarezza di esposizione, sull'eventuale difficoltà dell'argomento. Attualmente, questa rilevazione viene svolta solo a cura di quanti sono espressamente interessati ad un miglioramento sistematico delle proprie competenze e capacità di insegnamento.

Nel questionario di valutazione complessiva, consegnato alla fine del corso, viene invece richiesta l'opinione dei partecipanti, attraverso domande a risposta chiusa, sulla durata del corso, sul metodo di lavoro, sull'interesse che può suscitare, sulla rispondenza alle aspettative, sul

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITÀ

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

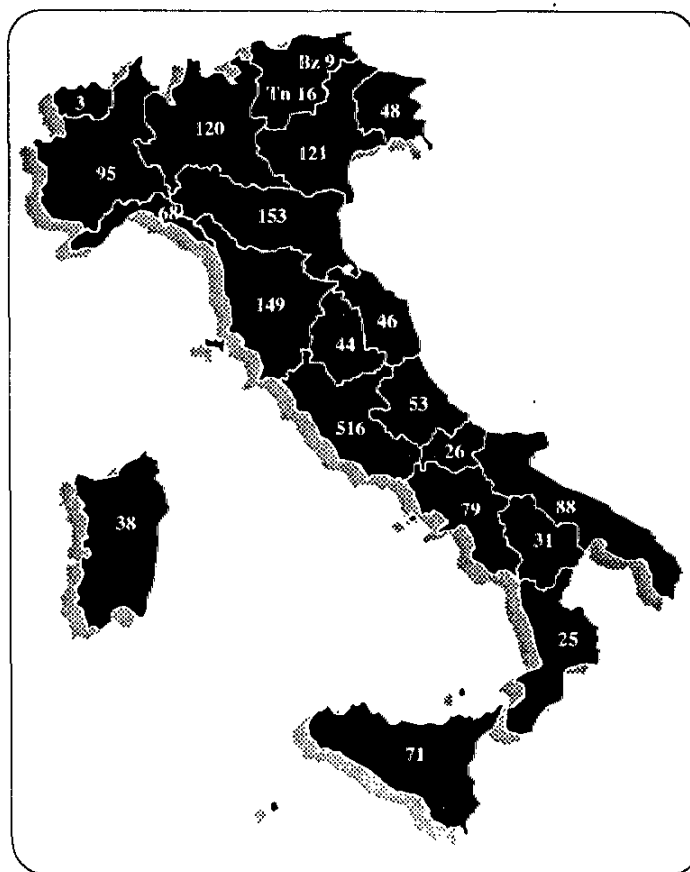


Figura 6. - Distribuzione regionale dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità, anno 1990

materiale didattico impiegato, sulla concreta possibilità di utilizzazione delle nozioni apprese e infine sullo stimolo ad approfondire ulteriormente gli argomenti trattati. Oltre alle domande ora indicate, nel questionario si invita il compilatore ad esprimersi in forma aperta sugli aspetti del corso giudicati positivi e su quelli negativi o suscettibili di miglioramento. Sono anche comprese nel questionario domande relative alla sede e settore di lavoro, titolo di studio,

età, utilizzabili per individuare eventuali associazioni tra opinioni e caratteristiche strutturali dei partecipanti. Vengono qui riportati i risultati ottenuti considerando le domande a risposta chiusa; per una loro valutazione quantitativa si è utilizzato il calcolo dell' "indice di soddisfazione" (J.J. Guilbert, *Guida Pedagogica OMS*, 1981. 7ª edizione interamente riveduta, 1991) che attribuisce ad un punteggio di 60% una indicazione di "soddisfazione media". I questionari sono stati compilati da 1.482 su 1.813 partecipanti. Si ritiene che i fattori che spingono i partecipanti a compilare e restituire le schede derivino soprattutto dall'impegno e dall'interesse dei curatori e dall'organizzazione tecnico-scientifica. In 14 su 34 corsi si è avuta una percentuale di restituzione superiore al 90% e in 10 superiore all'80%. Elemento deterrente alla riconsegna può risultare l'elevato numero dei partecipanti; infatti, in 2 dei 3 corsi frequentati da un numero di operatori superiore a 100 si è conseguita in un caso la restituzione solo del 42% dei questionari (partecipavano al corso 235 persone), e, nell'altro, frequentato da 182 operatori, del 57%. Quanto emerge dalla elaborazione dei questionari, in questi casi, finisce quindi per costituire un'espressione parziale delle opinioni dei partecipanti, considerato l'elevato numero di risposte mancanti.

Dall'esame complessivo dei questionari sono emerse indicazioni utili per un miglioramento tecnico-organizzativo dell'attività in questione. In particolare, alla prima domanda sulla durata dei singoli corsi, sono state fornite le seguenti risposte: adeguata per il 73%, breve per il 24,2%, lunga per il 2,8%. Pur essendo comprensibile l'esigenza per talune iniziative di tempi più lunghi, la concentrazione nell'arco di una settimana presenta i vantaggi di un più agevole distacco dall'attività professionale.

In base all'indice di soddisfazione prima indicato, per quanto riguarda la domanda "Consiglierei ad un mio collega di partecipare ad un corso analogo", il dato complessivo relativo ai 34 corsi registra un buon risultato, l'83,5%.

Il valore minimo dell'indice ha raggiunto il 69% e il massimo il 96,2%. I quozienti più alti si sono riscontrati in 5 corsi che hanno ottenuto un riconoscimento superiore al 90%. I valori più bassi si sono registrati in 5 iniziative con risultati inferiori al 77%.

Le opinioni manifestate trovano conferma, sia pure con modeste variazioni, nella domanda relativa alla corrispondenza del corso con le aspettative: in un caso l'indice di soddisfazione ha conseguito un valore del 100%.

Dall'analisi delle opinioni si rileva come la finalizzazione del singolo intervento di aggiornamento ad obiettivi specifici, chiaramente definiti e percepibili, costituisca una condizione necessaria per la sua riuscita. Ciò si è raggiunto non solo in alcuni corsi monodisciplinari, ma anche in iniziative multidisciplinari, con tema circoscritto e buona interazione e comunicazione tra le varie componenti. Deve inoltre osservarsi che le risposte positive a queste due domande si sono ottenute principalmente per quelle attività nelle quali i partecipanti erano stati selezionati con caratteristiche omogenee di preparazione, tali da facilitare il loro pronto inserimento e una interazione positiva con i docenti.

Per quanto riguarda la domanda "il metodo di lavoro mi ha spinto a partecipare attivamente" è risultato un indice minimo del 49,3% e uno massimo del 93,3%; i valori più elevati sono stati raggiunti in 5 corsi (superiori all'85%), i valori minori si sono riscontrati in 5 iniziative con indice inferiore al 60%. Valutazioni favorevoli sono prevalentemente riportate nei corsi gestiti con metodi non tradizionali o non esclusivamente basati su lezioni accademiche. In particolare, esaminando le opinioni formulate nelle risposte alle domande aperte, vengono considerati positivi: il confronto interprofessionale, gli scambi di esperienze e il dibattito sui problemi emergenti. Viene peraltro avanzata la richiesta, seppure minima, di pacchetti di soluzioni già pronte. In generale, però, la numerosità degli argomenti trattati gioca a sfavore di una impostazione non tradiziona-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

le e perciò aperta allo scambio di esperienze. Si è anche registrata la necessità di interventi didattici a livello regionale, per poter ampliare la partecipazione e realizzare una utile omogeneità di approccio ai vari problemi sanitari.

La domanda concernente la distribuzione di materiale didattico ha ottenuto un indice minimo del 21,3% e uno massimo dell' 83,7%; in 7 corsi si sono ottenuti valori superiori al 79%, in ben 11 corsi si sono registrati valori inferiori al 60%. Appare pertanto sempre più necessaria la predisposizione di materiale didattico da consegnare prima dell'inizio del corso.

La domanda relativa alla "possibilità di utilizzare le nozioni apprese nel lavoro futuro" ha ottenuto un valore minimo del 46,7% e uno massimo del 87,4%; considerando i valori più elevati, 5 corsi si sono attestati al di sopra dell'80% e per i valori più bassi, 5 corsi sono risultati al di sotto del 60%. Tali valutazioni hanno confermato il divario talora esistente tra possibilità di apprendimento e applicazione pratica nelle strutture lavorative quotidiane, soggette a variabili ed interferenze esterne. Infine, alla domanda diretta a conoscere la volontà di approfondire gli argomenti trattati, si è ottenuto un indice minimo del 75,3% e uno massimo del 92,9%; tra i valori più alti, sopra il 90%, troviamo 4 corsi e per valori più bassi 5 con un indice inferiore all'80%. Questi risultati consentono di ritenere che i temi svolti sono stati di un interesse tale da stimolare un loro approfondimento. In conclusione è da ritenere che le opinioni espresse dagli operatori sanitari, di per sé positive in quanto costituiscono un momento di partecipazione, possono consentire, attraverso una loro approfondita analisi, un miglioramento complessivo dell'attività didattica. Per tale motivo si riconferma l'utilità dei questionari di valutazione, anch'essi, naturalmente, suscettibili di perfezionamenti.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

**Attività del piano
nazionale di formazione
per operatori
socio-sanitari per la lotta
alle infezioni da HIV**

In data 22 dicembre 1989 la Commissione nazionale per la lotta all'AIDS ha approvato il piano nazionale di formazione per operatori socio-sanitari per la lotta alle infezioni da HIV avente come scopo primario quello di formare ed aggiornare il personale medico e paramedico, coinvolto nella lotta alle infezioni da HIV.

Con DM 4 aprile 1990 l'Istituto Superiore di Sanità è stato incaricato di dare esecuzione al piano nazionale.

La recente Legge 5 giugno 1990 n. 135, recante disposizioni in materia di AIDS, all'art. 1, lettera d), prevede: "Lo svolgimento di corsi di formazione e aggiornamento professionale per il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti che ricoverano ammalati di AIDS da tenersi fuori dell'orario di servizio, con obbligo di frequenza e con corresponsione di un assegno di studio dell'importo di lire 4 milioni lordi annui, fino ad una spesa annua complessiva di lire 35 miliardi".

In esecuzione all'articolo 1 della legge sull'AIDS è intervenuto il DM 30 ottobre 1990, con il quale sono state date disposizioni sulle modalità di organizzazione dei corsi e nello stesso contesto sono state realizzate le linee guida metodologiche.

L'attività del piano di formazione è rivolta principalmente verso due direzioni.

La prima è quella che concerne l'organizzazione e la gestione dei corsi a livello centrale. Tali corsi sono destinati a categorie e a figure professionali specializzate per le quali è conveniente un livello centrale di aggiornamento. Il piano centrale ha inoltre l'obiettivo di produrre "moduli didattici tipo" facilmente riproducibili in periferia.

La seconda direzione concerne la formazione del personale sanitario che opera nei reparti di ricovero di malattie infettive e negli altri reparti, impegnati prevalentemente nell'assistenza ai casi di AIDS (medici di prima assunzione, infermieri ed ausiliari). Ciò in ottemperanza a quanto disposto dall'art. 1 della Legge n. 135.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tale personale è ammesso a frequentare un corso di aggiornamento professionale retribuito della durata di 56 ore annue.

I corsi sono organizzati ed amministrati perifericamente dalle regioni e dalle USL.

Per questo motivo è importante la produzione di "packages didattici" che gli studenti possano utilmente usare nella riproduzione periferica dei corsi.

La Commissione nazionale AIDS è l'organo di gestione del piano; il Comitato esecutivo, espressione della Commissione, recentemente riconosciuto con il DM 8 gennaio 1990, rappresenta la struttura esecutiva del piano; infine il nucleo operativo che ha sede presso l'ISS è il gruppo di organizzazione ed esecuzione tecnica dei corsi.

Compito del nucleo operativo è quello di fornire assistenza tecnica, anche attraverso la realizzazione di linee guida, nonché quello di addestrare i formatori che dovranno ritrasmettere le conoscenze acquisite a livello centrale.

Tale struttura, composta sia da personale medico che da personale con formazione giuridico-amministrativa, ha iniziato la propria attività nel luglio 1990.

Attività svolta nel 1990

La piena operatività del piano è stata preceduta da una complessa attività organizzativa che ha portato alla costituzione del nucleo operativo, all'allestimento della sede e all'organizzazione delle attrezzature informatiche, nonché all'avvio della procedura per l'aggiudicazione all'agenzia SCR Associati s.r.l. dell'appalto per la fornitura dei servizi inerenti l'organizzazione tecnico-logistica dei corsi.

I primi mesi di attività del nucleo operativo sono stati dedicati alla messa a punto della metodologia didattica.

Un atelier pedagogico svolto nel marzo 1990 ha consentito la familiarizzazione con le tecniche didattiche per

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

l'educazione alla salute degli adulti suggerite dall'OMS.

Inoltre, un corso di formazione, destinato anche a formatori regionali, è stato organizzato nel settembre 1990 con l'ausilio della Dr.ssa Bryce del CDC di Atlanta, USA, che ha contribuito all'ampliamento del materiale metodologico di riferimento.

Gli interventi del nucleo operativo hanno riguardato la produzione del materiale didattico, l'organizzazione dei corsi, la gestione dei moduli didattici e l'assistenza tecnica specifica alle regioni per la replicazione dei corsi, ciò in ottemperanza a quanto disposto dall'art. 9 del citato decreto del 30/10/90 che prevede, per la replicazione dei corsi, che siano di preferenza utilizzati, quali docenti, coloro che abbiano proficuamente partecipato al programma nazionale di formazione per formatori attuato sugli indirizzi dati dalla Commissione nazionale AIDS e attuati dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso il nucleo operativo.

L'attività del piano di formazione al 31/12/90 si è concretizzata in 8 corsi (Tabella 6).

*Corsi effettuati
al 31 dicembre 1990*

Tabella 6. - *Elenco dei corsi dal giugno 1990 al 31 dicembre 1990*

Corso	Date
Medici di penitenziari	9-13/7/90
Formatori centrali e regionali	22-26/9/90
Formatori settore infermieristico	22-27/10/90
Epidemiologi regionali unità AIDS	12-23/11/90
Infezioni professionali	19-23/11/90
Medici trasfusionisti - coordinatori regionali	3-7/12/90
Educatori alla salute ai provveditorati	10-14/12/90
Medici militari	17-21/12/90

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

**Descrizione
della popolazione
di studenti nel 1990**

Sono stati attuati 8 corsi dal luglio 1990 al 31 dicembre 1990 per un totale di 238 partecipanti.

La Tabella 7, mostra la distribuzione dei partecipanti in base al corso frequentato e al sesso.

Come si può vedere dalla Figura 7, nella quale i partecipanti sono distribuiti per regione, tutte le regioni sono state adeguatamente rappresentate. La selezione dei partecipanti, infatti, viene affidata ai responsabili della formazione degli Assessorati della Sanità e, per determinate categorie di operatori socio-sanitari, ad una apposita Commissione nominata dai singoli Ministeri interessati. Soltanto una piccola parte degli studenti è rappresentata da funzionari delle regioni, mentre la maggioranza proviene dalle strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

La Tabella 8 offre la distribuzione degli studenti per ente di appartenenza. I corsi sono diretti preferibilmente ad operatori, spesso apicali, di strutture pubbliche, che siano poi in grado di trasferire il momento didattico in periferia. Questo giustifica la prevalenza di laureati tra i discenti (Tabella 9) oltre alla presenza di 29 infermieri e di 5 assistenti sociali. La maggioranza dei partecipanti ai corsi è costituita da medici e da laureati di vari indirizzi tra i quali vanno segnalati i coordinatori per l'educazione alla salute dei provveditorati agli studi provinciali.

Tabella 7. - Distribuzione degli studenti per corso e per sesso

Corso	Femmine		Maschi		TOTALE N.
	N.	%	N.	%	
Formatori di formatori	8	29,6	19	70,4	27
Medici di penitenziario	2	7,1	26	92,9	28
Infermieri	27	79,4	7	20,6	34
Epidemiologi	11	40,7	16	59,3	27
Infezioni professionali	8	26,7	22	73,3	30
Trasfusionisti	10	33,3	20	66,7	30
Scuola 1	17	54,8	14	45,2	31
Medici militari	0	0,0	31	100,0	31
TOTALE	83	33,95	155	66,05	238

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

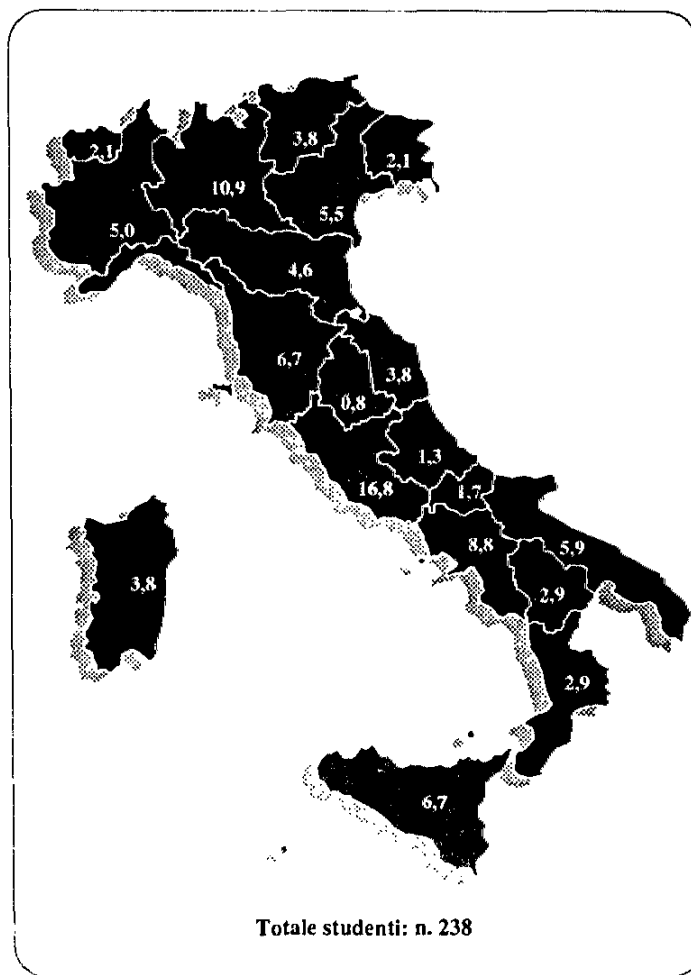


Figura 7. - Distribuzione degli studenti per regione

Nella Tabella 10 viene riportata la suddivisione degli studenti tra i vari corsi, in base alle attività professionali svolte; tra i non specificati vi sono anche i 32 partecipanti al corso per operatori carcerari. E' interessante notare come sia rilevante il livello apicale con 55 tra aiuti e primari e tre docenti ordinari universitari.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

I docenti

Nei primi otto corsi sono state impegnate 78 docenze. Di queste 34 sono state coperte dal lavoro di facilitazione dei quattro membri del nucleo operativo. In ogni corso, infatti, tre o quattro facilitatori sono stati quotidianamente impegnati.

Inoltre quattro docenti, membri del CDC di Atlanta (USA), sono stati impegnati per più giorni di docenza.

Ogni corso ha visto, come direttore, un membro della Commissione nazionale AIDS.

Le competenze dei docenti sono state multidisciplinari: soltanto due terzi sono laureati in medicina, mentre gli altri hanno competenze sociali ed umanistiche. Tra le posizioni professionali dei docenti troviamo rappresentati docenti universitari, ricercatori e operatori del SSN.

Per alcuni corsi, il contributo delle associazioni professionali e scientifiche è stato fondamentale, sia nell'aiuto per la selezione dei partecipanti, sia per l'organizzazione e la conduzione del corso. Esempio il corso per trasfusionisti ove l'Associazione nazionale (Società Italiana di Immunoematologia e Trasfusione del Sangue - Associazione Italiana Centri Trasfusionali) ha pienamente recepito lo scopo e lo stile del programma, rendendosi protagonista del momento didattico specifico.

Tabella 8. - *Disribuzione degli studenti per ente di appartenenza*

Ente	N.	%
Ospedali	79	33,2
Università	9	3,8
Assessorati regionali	21	8,8
USL - Servizi	33	13,9
Ministero della Sanità - ISS	9	3,8
Ministero di Grazia e Giustizia	23	9,7
Ministero della Pubblica Istruzione	30	12,6
Ministero della Difesa	29	12,2
Altro	5	2,1
TOTALE	238	100

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tabella 9. - *Distribuzione degli studenti per titolo di studio*

Titolo	N.	%
Diploma di Infermiere professionale	29	12,2
Diploma di Assistente sociale	2	0,8
Laurea in Medicina	166	69,7
Laurea in Biologia	5	2,1
Laurea in Farmacologia	1	0,4
Laurea in Psicologia	1	0,4
Laurea in altre discipline	25	10,5
Diploma in Ostetricia	5	2,1
Altro	4	1,7
TOTALE	238	100

Valutazione

Lo strumento valutativo che misura l'efficacia dell'intervento preventivo della formazione a livello centrale consiste nella verifica della reale applicazione in periferia dei contenuti acquisiti nei corsi. Si tratta, quindi, di attuare una valutazione a distanza che non è stato ancora possibile attivare.

Molti dei corsi finora effettuati sono stati corsi per formatori, destinati cioè a coloro che devono organizzare corsi di formazione (come previsto dalla legge AIDS 135/90) a livello regionale e locale. Nonostante le notevoli difficoltà amministrative regionali, è interessante notare come, già nel trimestre successivo all'inizio delle attività formative a livello centrale, otto regioni hanno realmente avviato attività didattiche locali mentre le rimanenti sono già in procinto di avviare un programma didattico.

Per ogni corso è stato usato un sistema valutativo composto da un "pre- e post-" test, vale a dire un questionario a risposta multipla. La differenza di punteggio tra la fine e l'inizio del corso offre un indicatore grezzo dell'apprendimento del partecipante. Inoltre ogni partecipante ha compilato, in modo anonimo, un questionario di valutazione generale del corso, che prevede domande relative alla didattica e all'organizzazione logistica. Analizzando i risultati dei due tipi di questionari (pre-, post-test e que-

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tabella 10. - *Distribuzione degli studenti per professione*

Titolo	N.	%
Insegnante	31	13,0
Medico militare	31	13,0
Primario	17	7,1
Aiuto	9	3,8
Assistente	33	13,9
Medici Carcerari	28	11,8
Ricercatore	34	14,3
Funzionario	9	3,8
Infermiere professionale	34	14,3
Non specificato	12	5,0
TOTALE	238	100

stionario di valutazione generale del corso) è possibile desumere qualche elemento complessivo di valutazione delle attività formative del piano.

La Tabella 11 mostra l'incremento percentuale medio tra pre- e post-test per ogni corso (la valutazione relativa ai corsi per operatori addetti alla sorveglianza delle infezioni professionali e addetti alle attività chirurgiche è in corso).

La Tabella 12 mostra la percentuale degli studenti che hanno risposto positivamente ai questionari di valutazione generale dei corsi riguardanti l'organizzazione delle attività didattiche e la logistica.

Si ricorda che entrambi i questionari di valutazione sono anonimi.

Nonostante il breve tempo trascorso dall'inizio delle attività formative del piano l'attività svolta è stata sufficiente per l'individuazione di alcune indicazioni strategiche che possano ulteriormente ottimizzare l'attività del piano 1991.

Il piano di formazione ha inoltre sollevato l'attenzione scientifica internazionale: il nucleo operativo è stato

*I problemi
per l'attività futura*

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

Tabella 11. - Valutazione dell'apprendimento individuale con pre- e post-test

Corso	Media pre-	Media post-	Incremento	Significatività* p<
Carceri	43,2	86,6	100,4	0,001
Infermieri	47,7	58,4	22,3	0,05
Epidemiologi	49,0	88,1	80,0	0,001
Infezioni professionali	62,0	95,0	53,2	0,001
Trasfusionisti	50,3	61,1	21,5	0,001
Scuola 1	77,0	88,4	14,7	0,001
Medici militari	34,0	59,5	74,6	0,001

* Calcolata mediante T test

Tabella 12. - Valutazione dei corsi da parte degli studenti. Proporzioni in percentuali di gradimento degli studenti

	A	B	C	D	E	F	G
Obiettivi educativi	68	54	84	95	69	75	84
Rilevanza continuità	96	91	95	95	98	92	95
Efficacia metodica	96	87	95	85	100	89	100
Lavoro di gruppo	100	87	92	96	96	89	100
Tempo	69	28	87	85	49	65	96
Materiali didattici	100	91	93	100	96	100	100
Docenti	100	82	93	85	100	89	100
Facilitatori	100	84	84	94	100	85	92
Organizzazione	96	61	84	51	100	88	88
Segreteria	100	81	80	52	100	88	96
MEDIA	92	75	89	84	91	86	95

A = Carceri; B = Infermieri; C = Epidemiologi; D = Infezioni professionali;
E = Trasfusionisti; F = Scuola 1; G = Medici militari

coinvolto da protagonista nella stesura delle linee guida OMS per la formazione HIV; parimenti centrale è stato il contributo ad alcuni rilevanti meeting scientifici riguardanti i metodi di insegnamento.

La Comunità Europea ha invitato il nucleo operativo del piano di formazione a divenire Centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze ed anche nel settore AIDS e scuola.

In particolare il primo semestre di lavoro ha evidenziato

alcune carenze di strategia che vanno affrontate.

Le carenze evidenziate si possono riassumere nei seguenti punti:

1) le strutture periferiche hanno reagito con entusiasmo all'offerta formativa centrale, dimostrando notevole interesse, anche se hanno incontrato notevoli difficoltà locali;

2) la Legge 135/90 (AIDS) ha sottoposto le strutture regionali e le Unità AIDS ad un "tour de force" regolatorio e normativo: la legge infatti impone tempi di esecuzione ravvicinati che richiedono immediata programmazione regionale;

3) la maggioranza delle regioni non aveva un programma di formazione orientato alle infezioni da HIV e sono ancora poche le regioni dove esiste una struttura già organizzata di formazione in sanità;

4) la produzione di "packages didattici", l'attività di "editing" dei materiali, la costruzione di audiovisivi si sono rivelate attività ben più gravose del previsto per cui si va accumulando una gran quantità di valido materiale didattico, ma tardano ad uscire prodotti rifiniti consegnabili alla didattica periferica;

5) lo strumento stabile di coordinamento tra centro e periferia risulta essere debole; infatti, dopo ogni corso è facile identificare una crescente domanda periferica di collegamenti e di collaborazione cui finora il piano ha potuto offrire risposta limitata;

6) la valutazione della formazione è problema costante di ogni corso: gli strumenti valutativi usati sono parziali ed incompleti; è necessario possedere conoscenze e disporre di strumenti appropriati sia per il centro che per la periferia.

Le soluzioni

Per far fronte a queste carenze sembra quindi opportuno apportare alcune modifiche al piano:

1) aumentare la produzione dei materiali didattici attraverso il processo didattico di formazione già in atto e destinato ad espandersi secondo un "effetto a cascata", soprattutto in considerazione della funzione di assistenza

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

ATTIVITA' CULTURALE E DIDATTICA

didattica periferica che il piano è chiamato a svolgere;

2) proseguire nella realizzazione di corsi nazionali centrali, nonché di corsi decentrati, allo scopo di raggiungere in modo più incisivo la popolazione "target" individuata nel piano nazionale;

3) fornire assistenza alle regioni, soprattutto ai Centri di riferimento regionale di cui alla Legge n. 135/90;

4) avviare un'attività di ricerca avente come oggetto lo studio e la valutazione dei metodi didattici allo scopo di verificare l'efficacia e l'accettabilità della metodologia adottata e valutarne gli effetti a breve, medio e lungo termine;

5) produrre una "newsletter", cioè un bollettino informativo da inviare mensilmente alle regioni allo scopo di aggiornare gli operatori sanitari, già formati a livello centrale e impegnati nella ritrasmissione delle conoscenze acquisite, sulle iniziative che possono contribuire alla piena realizzazione del piano;

6) realizzare una linea editoriale che raccolga il materiale didattico in "set" direttamente fruibili in periferia privilegiando la riproduzione di materiali audiovisivi;

7) migliorare il collegamento tra piano di formazione e campagna d'informazione favorendo lo scambio reciproco di informazioni e di prodotti.

Conclusioni

L'esperienza finora effettuata, anche se breve, consente qualche considerazione:

1) il piano di formazione rappresenta l'unica esperienza didattica nazionale orientata alle infezioni da HIV in Europa, quindi un utile modello di formazione rivolto ad una singola patologia;

2) il piano ha consentito un'interazione reale tra istituzioni differenti: quattro ministeri (Sanità, Difesa, Pubblica Istruzione, Grazia e Giustizia);

3) è emersa una crescente domanda di collaborazione dalle regioni alle strutture centrali alla quale occorre offrire una concreta ed immediata risposta.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PROGETTI DI RICERCA

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

Il 1990 ha costituito, per l'attività di ricerca, un anno di transizione fra il completamento nel 1989 dei primi Progetti quinquennali di Istituto e l'avvio dei nuovi Progetti 1991-1995, che sono stati discussi ed approvati in sede di Comitato Scientifico nel dicembre 1990.

Di conseguenza, per le attività di ricerca svoltesi nell'anno in corso, si è deciso di seguire l'impostazione dei nuovi progetti, in quanto molte delle linee di ricerca afferenti ai vecchi progetti si erano esaurite nel 1989.

Le ricerche risultano, pertanto, suddivise nei 5 Progetti appena approvati: Patologia Infettiva; Patologia non Infettiva; Ambiente; Farmaci; Sicurezza d'Uso degli Alimenti. Essi si differenziano notevolmente dai precedenti, presentando numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario.

Nel Progetto "Patologia Infettiva", ad esempio, hanno ottenuto notevole incremento le attività relative allo studio della patogenesi e dell'epidemiologia dell'AIDS. Ampio spazio è stato inoltre assegnato alle ricerche sugli immunomodulatori, sui meccanismi di trasmissione delle infezioni, sui fattori di virulenza, sui modelli animali e sulle tecniche diagnostiche avanzate.

Anche il Progetto "Patologia non Infettiva" è stato ampiamente aggiornato, con l'inclusione, tra l'altro, di uno specifico settore di neurobiologia e di nuove ricerche riguardanti il meccanismo di azione di agenti con attività antitumorale.

Per quanto riguarda l'attività espletata nell'ambito del Progetto "Ambiente", sono da segnalare i nuovi sottoprogetti relativi alle ricerche sulla qualità dell'aria, del suolo e dei rifiuti, nonché sulla radioattività ambientale naturale ed artificiale. Ai 15 sottoprogetti si aggiunge inoltre il nuovo Progetto speciale "Struttura della materia".

Nell'ambito del Progetto "Farmaci" la configurazione dei sottoprogetti è rimasta pressoché invariata rispetto alla precedente, ma sono state incrementate le linee di ricerca sulla farmacocinetica, nonché quelle relative agli studi sull'abuso di droga e sulle tossicodipendenze.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

INTRODUZIONE

Il Progetto "Sicurezza d'Uso degli Alimenti" è stato infine completamente reimpostato ed articolato in 3 sotto-progetti di nuova formulazione: alimenti e ambiente; alimenti e tecnologie; alimenti e nutrizione.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PROGETTO AMBIENTE

Coordinatore: Angelo CARERE

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 1:
Antiparassitari
e sostanze pericolose**

**Coordinatore:
Ivano Camoni**

Ricerche di carattere interdisciplinare hanno interessato settori e composti aventi carattere di priorità e di attualità nell'ambito delle problematiche di tipo sanitario e ambientale legate alle sostanze chimiche e agli antiparassitari.

Sono stati realizzati: a) studi per la stima dell'assunzione di antiparassitari tramite gli alimenti; b) studi per accertare i meccanismi ed i tempi della mobilità verticale nel terreno di taluni erbicidi e sviluppare originali metodiche analitiche; c) studi tendenti ad accertare il potenziale mutageno e di tossicità riproduttiva di talune sostanze chimiche; d) il proseguimento di studi sul rischio oncogeno con l'esposizione a pesticidi in situazioni agricole e industriali e di coorte retrospettivo su una specifica popolazione agricola; e) lo studio e la raccolta di dati per realizzare i rischi tossicologici ed ecotossicologici di sostanze chimiche, anche nuove, e di preparati commerciali pericolosi; f) diversi studi per accertare il potenziale di cessione di sostanze e preparati (compresa la biodegradabilità) in condizioni di uso o di abbandono.

Pubblicazioni:

Bertolini, P., Camoni, I., Imbroglini, G., Graziani, R. (1990). Alcuni parametri influenti sui residui nel trattamento antigermoglio delle patate. *Atti Giornate Fitopatol.*, 3: 407-416.

Binetti, R. (1990). Il problema dell'imballaggio delle sostanze e dei preparati pericolosi. *Tecniche dell'Imballaggio*, 21 (9): 630-631.

Binetti, R., Cappelletti, F., Graziani, R., Ludovisi, G., Sampaolo, A. (1990). Metodo indicizzato per l'analisi e la valutazione del rischio di determinate attività industriali. *Prev. Oggi*, 2 (1): 37-119.

Camoni, I., Di Muccio, A., Fabbrini, R. (1990). Valutazione dell'impatto derivante dalla presenza di residui di antiparassitari nella dieta: situazione italiana dal 1980. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 19 (3): 15-32.

Camoni, I., Ghirotti, M., De Meneghi, D., Diverio, S., Generali, T., Izzo, P., Mwaka, B. (1990). Chlorfenvinphos residues in milk from

traditionally managed cows in Southern province, Zambia. *Vet. Res. Commun.*, 14 (6): 503-506.

Carere, A. (1990). Aspetti tossicologici dei pesticidi. In: *Il contributo della biologia vegetale nella salvaguardia dell'ambiente e della produzione vegetale*. Atti del Convegno. Milano, 23 febbraio 1990. Milano, Università degli Studi. p. 87-121.

Di Muccio, A., Ausili, A., Vergori, L., Camoni, I., Dommarco, R., Gambetti, L., Santilio, A., Vergori, F. (1990). Single-step multi-cartridge clean-up for organophosphate pesticide residue determination in vegetables oil extracts by gas chromatography. *Analyst*, 115: 1167-1169.

Di Muccio, A., Camoni, I., Dommarco, R., Santilio, A., Ausili, A., Rizzica, M., Gigli, B., Calzolari, C. (1990). Evaluation of p,p'-DDE, p,p'-DDT and polychlorobiphenyle (PCBs) levels in samples of human milk from Rome, Florence and the surrounding areas. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 155-160.

Di Muccio, A., Chirico, M., Dommarco, R., Funari, E., Musmeci, L., Santilio, A., Vergori, F., Zapponi, G. (1990). Vertical mobility of soil contaminants: preliminary results of a survey on the erbicide atrazine. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 38: 211-220.

Di Muccio, A., Santilio, A., Dommarco, R., Rizzica, M., Gambetti, L., Ausili, A., Vergori, F. (1990). Behaviour of 23 persistent organochlorine compounds during sulphuric acid clean-up on solid-matrix column. *J. Chromatogr.*, 513: 313-337.

Marcello, I. (1990). Gestione, organizzazione, utilizzazione dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche. In: *Lo studio e la valutazione di impatto ambientale a livello degli Enti Locali*. Atti del Convegno. Roma, 19-20 aprile 1990. p. 59-65. (Notiziario dell'Ordine degli Ingegneri di Roma; 343-344).

Sampaolo, A., Binetti, R. (1990). *Risk assessment of chemical substances*. Roma, M. Ragno Editore. 337 p.

Sampaolo, A., Binetti, R. (1990). *Valutazione dei rischi delle sostanze chimiche*. Roma, M. Ragno Editore. 339 p.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 2:
Bioelementi
ed ambiente**

**Coordinatore:
Sergio Caroli**

Le undici linee di ricerca in cui il sottoprogetto si articola hanno consentito, per la prima volta, di affrontare in modo complementare e coordinato le maggiori problematiche attuali relative agli elementi e alle loro implicazioni ambientali, tossicologiche, chimiche e nutrizionali. Il quadro che emerge dalla prima fase di attuazione del sottoprogetto evidenzia due direttrici principali di indagine, la prima delle quali considera gli aspetti di fondo concernenti le strategie di campionamento, la realizzazione di protocolli operativi, il controllo di qualità, l'approntamento di materiali di riferimento, l'ottenimento di valori basali e lo sviluppo di nuove metodologie con particolare attenzione al tema della speciazione. Nel secondo caso le attività si sono rivolte alla trattazione di specifici argomenti oggi considerati prioritari, e precisamente le proprietà cancerostatiche di alcuni composti contenenti platino, la tossicità manifestata dall'alluminio nei soggetti sottoposti a dialisi e la possibilità di diagnosticarne tempestivamente l'insorgenza, così come l'influenza negativa esercitata da questo elemento sulla crescita delle piante, la presenza di metalli pesanti nel pescato, la valutazione dell'ingestione media di mercurio nel territorio nazionale e la relativa individuazione di popolazioni a rischio tramite analisi dei capelli, la correlazione dei livelli di selenio con specifiche patologie e la mobilitazione di elementi tossici in seguito a dragaggi portuali. Nel complesso è stato dunque possibile armonizzare e ottimizzare le attività impiegate sui principi generali di corretta formulazione, esecuzione e valutazione delle indagini dedicate ai bioelementi, e trasferire al tempo stesso tale impostazione a studi di particolare rilievo a fini di protezione ambientale e della salute.

Pubblicazioni:

Andriani, M., Bertolone, G., Nordio, N., Mattiello, C., Piccoli, A., Costantini, S., Vermillo, I., Calconi, G., Teodori, T., Gallardi, N., Maresca, M.C. (1990). Il metabolismo dell'alluminio (Al) in uremici

cronici trapiantati con ripresa funzionale dell'organo. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 55-62.

Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Padova, Edizioni Libreria Cortina. 2 Vol., 720 p.

Bertolone, G., Vianello, A., Galardi, N., Calconi, G., Maresca, M.C., Teodori, T., Calzavara, P., Bonucci, E., Ballanti, P., Andriani, M., Costantini, S., Vernillo, I. (1990). Istomorfometria ossea in 10 pazienti con iperparatiroidismo secondario prima ed un anno dopo il trapianto renale: sue correlazioni con il contenuto di alluminio osseo. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 233-238.

Canavese, C., Pacitti, A., Portigliatti, M., Viglino, C., Cadario, A., Gurioli, L., Forni, M., Cirolla, M.G., Costantini, S., Giordano, R. (1990). Aluminium and dialysis arthropathy. *Nephron*, 56: 455-456.

Canavese, C., Serra, A., Portigliatti, M., Viglino, C., Cadario, A., Gurioli, L., Forni, M., Cirolla, M.G., Costantini, S., Giordano, R. (1990). Aspetti patogenetici del danno da alluminio: radicali liberi dell'ossigeno e B₂ micro-amiloidosi. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 19-29.

Caroli, S. (1990). Low-pressure discharges. In: *Sample introduction in atomic spectroscopy*. J. Sneddon (Ed.). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. p. 225-253.

Caroli, S. (1990). Ongoing activities on new reference materials. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, 5: 96.

Caroli, S. (1990). Spettroscopia di assorbimento atomico: uno sguardo al futuro. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Padova, Edizioni Libreria Cortina. p. 683-703. (Matrici Biologiche; 2).

Caroli, S. (1990). Symposium on low pressure plasmas: glow and hollow cathode discharges. *ICP Inf. Newsl.*, 15 (12): 754-765.

Caroli, S., Petrucci, F., Violante, N., Alimonti, A., Senofonte, O., Delle Femmine, P., La Torre, F. (1990). Il potenziale analitico della tecnica combinata HPLC/ICP-AES (High Performance Liquid Chro-

matography/Inductively-coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry). In: *Nuovi orientamenti della chimica analitica*. Atti della 10. Rassegna internazionale della chimica e Mac. Milano, 28 novembre 1990. Milano, Società Chimica Italiana, Sezione Lombardia. 9 p.

Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Costantini, S., Bonucci, E. (1990). Alluminio osseo nell'insufficienza renale cronica non dialitica. Importanza del paratormone e del trattamento con 1,25(OH)₂D₃. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 63-69.

Coni, E., Falconieri, P., Ferrante, E., Semeraro, P., Beccaloni, E., Stacchini, A., Caroli, S. (1990). Reference values for essential and toxic elements in human milk. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 119-130.

Coni, E., Stacchini, A., Caroli, S., Falconieri, P. (1990). Analytical approach to obtaining reference values for minor and trace elements in human milk. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, 5: 581-586.

Costantini, S., Giordano, R., Cotichini, R., Fondi, G., Vernillo, I., Ciaralli, L., Taggi, F. (1990). Situazione italiana nel controllo dell'alluminio in dialisi: risultati del progetto ALDIA. In: *La tossicità dell'alluminio*. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 105-133.

Deli, G., De Maria, M.C., Deli, R., Provenzano, C., Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F. (1990). Determinazione della concentrazione di titanio in colture di fibroblasti. *Biomateriali*, 4 (3/4): 65-69.

Giangrande, A., Costantini, S., Ballanti, P., Caligara, F., Giordano, R., Allaria, P., Vernillo, I. (1990). Contenuto minerale osseo nell'iperparatiroidismo secondario florido. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 31-40.

Marano, G., Fischioni, P., Graziano, C., Iannone, M., Morisi, G. (1990). Increased serum selenium levels in patients under corticosteroid treatment. *Pharmacol. Toxicol.*, 67: 120-122.

Mazzaferro, S., Ballanti, P., Costantini, S., Bondatti, F., Giordano, R., Manni, M., Pasquali, M., Sardella, D., Bonucci, E., Coen, G. (1990). Test con deferossamina (DFO) e livelli con PHT come screening della patologia ossea da alluminio (Al) in emodialisi. In: *Nefrologia, dialisi, trapianto*. Milano, Wichtig Editore. p. 895-896.

Mazzaferro, S., Costantini, S., Bisegna, S., Bondatti, F., Giordano, R., Pasquali, M., Coen, G. (1990). Test con desferioxamina per lo screening della intossicazione da alluminio in emodialisi. In: *Aula medica*. Roma, Acta Medica. Vol. 2 (1), p. 93-97.

Mazzaferro, S., Giordano, R., Ballanti, P., Bondatti, F., Costantini, S., Pasquali, M., Sardella, D., Coen, G. (1990). Test con desferioxamina e livelli di PHT nella diagnosi di osteopatia da alluminio. In: *La tossicità dell'alluminio*. Atti del Congresso. Roma, 21 settembre 1989. S. Costantini, R. Giordano (Eds). Roma, Ciba Geigy. p. 239-244.

Minoia, C., Alimonti, A., Sabbioni, E., Pietra, R., Caroli, S. (1990). Determinazione del cobalto urinario mediante ETA-AAS Zeeman: studio critico del metodo. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Padova, Edizioni Libreria Cortina. p. 501-519. (Matrici Biologiche; 2).

Morisi, G. (1990). Fattori di variabilità e mezzi atti a ridurli. In: *La promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*. Bologna, Regione Emilia-Romagna - USL 28 Bologna Nord. p. 101-109. (Serie Contributi; 24).

Morisi, G., Patriarca, M., Petrucci, F., Fornarelli, L., Caroli, S. (1990). Reliability of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry determinations of urinary electrolytes compared with flame atomic absorption spectrometry. *Spectrosc. Int.*, 2 (5): 32-38.

Patriarca, M., Morisi, G. (1990). Determinazione del piombo e del cadmio nel sangue mediante ETA-AAS Zeeman. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. C. Minoia, S. Caroli (Eds). Padova, Edizioni Libreria Cortina. p. 401-429. (Matrici Biologiche; 2).

Patriarca, M., Morisi, G. (1990). Il progetto METOS. In: *La promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*. Bologna, Regione Emilia-Romagna - USL 28 Bologna Nord. p. 61-71. (Serie Contributi; 24).

Sabbioni, E., Nicolau, G., Pietra, R., Beccaloni, E., Coni, E., Alimonti, A., Caroli, S. (1990). Inductively coupled atomic emission spectrometry and neutron activation analysis for the determination of

element reference values in human lung tissue. In: *Nuclear analytical methods in the life sciences*. Proceedings of the International conference. Gaithersburg (USA), April 17-21, 1989. R. Zeisler, V.P. Guinn (Eds). Clifton (New Jersey), Humana Press. p. 757-768.

Tomellini, R., Cilia, M., Senofonte, O., Guanterà, G., Del Monte Tamba, M.G., Caroli, S. (1990). A newly devised microwave-boosted low pressure source in atomic emission spectrometry. In: *Analytische Glimmentladungs - Spektroskopie*. Tagungsbericht (Conference proceedings). Jülich, Konferenzen des Forschungszentrums. p. 8-16.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 3:
Fibre e polveri
minerali**

**Coordinatore:
Luigi Paoletti**

Nell'ambito delle indagini sull'epidemiologia da amianto in Italia, è stata ultimata l'analisi dei dati relativi alla sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico in Italia nel quinquennio 1984-1988. Sono inoltre state effettuate analisi relative alla mortalità in aree di particolare interesse e in gruppi di popolazioni esposte ad amianto per motivi professionali.

Nell'ambito dello studio dell'esposizione cronica ad inquinanti atmosferici particolati mediante l'analisi del carico polmonare di soggetti esposti è stata avviata l'analisi di campioni di tessuto polmonare di un gruppo di soggetti con pregressa esposizione professionale ed ambientale all'amianto. Inoltre sono state messe a punto le metodiche per il recupero e l'analisi del particolato minerale presente nel liquido di lavaggio broncoalveolare.

Nell'ambito del programma di controllo dell'inquinamento da fibre di amianto delle acque potabili italiane sono stati raccolti e sono in corso di analisi campioni di acqua da un'area della regione Piemonte nella quale è nota la presenza di minerali amiantiferi.

Nell'ambito degli studi sullo sviluppo di metodi di campionamento dell'amianto nelle emissioni convogliate sono stati determinati gli specifici fattori di correlazione fra numero e peso delle fibre di amianto alle emissioni di varie categorie di industrie.

Nell'ambito del programma di educazione sanitaria di una popolazione esposta all'amianto si è proceduto ad una ricognizione degli strumenti di informazione e di documentazione pertinenti alle attività di promozione della salute contro il rischio da amianto.

Pubblicazioni:

Blasetti, F., Bruno, C., Comba, P., Fantini, F., Grignoli, M. (1990). Studio di mortalità relativo agli addetti alla costruzione di carrozze ferroviarie a Colleferro. *Med. Lav.*, 81 (5): 407-413.

Merler, E., Ricci, P., Carnevale, F., Ventura, F., Silvestri, S., Antoci, B., Baldasseroni, A., Bianchi, C., Blasetti, F., Bracci, C., Calabresi, C., Cavoni, D., Chellini, E., Ciapini, C., Cioni, A.M.,

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

Comba, P., Costa, G., Di Cintio, P., Giarelli, L., Giaroli, C., Franzinelli, A., Magnani, C., Masala, G., Meli, S., Menegozzo, M., Pavone, V., Piffer, S., Pira, E., Riboldi, L., Rodella, S., Tomassini, A., Valerio, A. (1990). Identificazione dei casi di mesotelioma insorti in Italia per l'esposizione all'amianto usato nella coibentazione di mezzi ferroviari. *Rass. Med. Lav. (RMdL)*, 5 (16): 1-25.

Musti, M., Cavone, D., Comba, P., Vetrugno, T. (1990). La casistica pugliese sul mesotelioma pleurico. In: *Recenti progressi in medicina del lavoro e igiene industriale*. Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Stresa, 10-13 ottobre 1990. A cura di V. Foà, A. Grieco. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 2, p. 1079-1082.

Paoletti, L., Falchi, M., Batisti, D., Carrieri, M.P., Petrelli, M.G., Ciallella, C., Donelli, G. (1990). Mineral particulate in the lung parenchyma of subjects not occupationally exposed to dust. In: *Health related effects of phyllosilicates*. J. Bignon (Ed.). Berlin, Springer Verlag, p. 273-277. (NATO ASI Series; G21).

Puledda, S., Marconi, A. (1990). Quantitative x-ray diffraction analysis of asbestos by the silver membrane filter method: application to chrysotile. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 51 (3): 107-114.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

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

**Coordinatore:
Margherita Bignami**

All'interno delle linee sperimentali di questo sottoprogetto è stato affrontato lo studio dei meccanismi di interazione dei cancerogeni chimici con il DNA. E' stata caratterizzata la natura delle rotture del DNA a singolo filamento indotte da cellule di mammifero dal trattamento con agenti alchilanti usati come "cancerogeni modello". Utilizzando inoltre un vettore di DNA ricombinante è stato analizzato uno spettro di mutazione dopo trattamento di cellule umane con metilnitrosourea. E' stata dimostrata una inibizione della replicazione del DNA da parte della lesione O⁶-metilguanina prodotta da questi cancerogeni ed è stato identificato un nuovo meccanismo di difesa cellulare contro il danno di alchilazione. Infine è stato affrontato con diversi metodi sperimentali il problema dell'identificazione di sostanze chimiche capaci di indurre alterazioni nel numero di cromosomi ed è stata studiata la correlazione tra struttura chimica ed attività aneuploidizzante di 35 cloroalcani.

Le linee di ricerca che studiano la predizione della cancerogenesi da parte di sostanze chimiche hanno esaminato l'applicabilità a tale scopo di sistemi esperti. Per la valutazione del potenziale genotossico dei cancerogeni, studi di correlazione struttura-attività hanno permesso l'identificazione dei determinanti molecolari responsabili dell'attività genotossica di due diverse classi di sostanze chimiche. Il problema della stima di potenza cancerogena da parte di cancerogeni non genotossici è stato affrontato utilizzando il modello "multi-stage" applicato a dati di cancerogenesi in varie specie animali; infine valutazioni integrate di rischio sono state compiute sul problema specifico dell'inquinamento dell'acqua potabile, dei cancerogeni IPA e della formaldeide.

Pubblicazioni:

Aquilina, G., Giammarioli, A.M., Zijno, A., Di Muccio, A., Dogliotti, E., Bignami, M. (1990). Tolerance to O⁶-methylguanine and 6-thioguanine cytotoxic effects: a cross-resistant phenotype in N-methylnitrosourea-resistant Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res.*, 50: 4248-4253.

Aquilina, G., Giammarioli, A., Zijno, A., Di Muccio, A., Dogliotti, E., Bignami, M. (1990). Characterization of MNNG-resistant CHO cell lines. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.11-XI.14.

Benigni, R. (1990). Rodent tumor profiles, Salmonella mutagenicity and risk assessment. *Mutat. Res.*, 244: 79-91.

Benigni, R., Calcagnile, A., Giuliani, A., Leopardi, P. (1990). Inhibition of replicative DNA synthesis and induction of DNA repair in human fibroblasts by the intercalating drugs proflavine and 9-aminoacridine. *J. Toxicol. Environ. Health*, 31: 117-124.

Benigni, R., Giuliani, A. (1990). L'ingegneria della conoscenza. Come combinare informazioni di matematica e biologia per generare nuovo sapere. *Prometeo*, 8 (32): 86-92.

Bignami, M., Lane, D.P. (1990). O⁶-methylguanine in the SV40 origin of replication inhibits binding but increases unwinding by viral large T antigen. *Nucleic Acid Res.*, 18 (13): 3785-3793.

Bucchi, A.R., Loizzo, A., Zapponi G.A. (1990). Reproducibility of carcinogenic potencies estimated in different rodent species. Methylene chloride: a useful example. *Toxicology*, 65: 75-96.

Carere, A., Benigni, R. (1990). Strategies and governmental regulations. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis*, 10: 199-208.

Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1990). Chloroacetaldehyde is a powerful inducer of mitotic aneuploidy in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, 5 (2): 165-168.

Crebelli, R., Carere, A., Benigni, R., Conti, G., Conti, L. (1990). *In vitro* studies. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.2-XI.6.

Fortini, P., Bignami, M., Dogliotti, E. (1990). Evidence for AP site formation related to DNA-oxygen alkylation in CHO cells treated with ethylating agents. *Mutat. Res.*, 236: 129-137.

Fortini, P., Calcagnile, A., Bignami, M., Dogliotti, E. (1990). Molecular dosimetry of DNA damage induced by ethylating agents in CHO cells. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.15-XI.17.

Fortini, P., Rosa, S., Bignami, M., Dogliotti, E. (1990). Characterization of DNA single-strand breaks induced by ethylating agents in CHO cells. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.18-XI.20.

Pacchierotti, F., Leopardi, P., Zijno, A. (1990). *In vivo* studies. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.7-XI.10.

Palombo, F., Calcagnile, A., Bignami, M., Dogliotti, E. (1990). The use of a shuttle vector as a probe for investigating the molecular mechanisms of mutagenesis. In: *Genetic effects of environmental chemicals*. Progress Reports of CEC 19. Meeting of the Contact Group. Espoo (Finland), June 6-9, 1990. Bruxelles, EEC, Directorate General for Science, Research and Development. Vol. XII/ENV/3/90-EN, p. XI.21-XI.22.

Zapponi, G.A., Bucchi, A.R., Valente, P. (1990). Sviluppi recenti nelle procedure di valutazione quantitativa del rischio oncogeno. In: *Recenti progressi nelle conoscenze e nel controllo dei tumori*. E. Triggiani, G. Sammarco, G. Liguori, D. Carretti, C. Maltoni (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 295-302.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

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

**Coordinatore:
Luciano Vittozzi**

Gli studi sul furazolidone hanno mostrato che in colture di cellule Hep-2 non si formano apprezzabili quantità di metaboliti. E' stato anche evidenziato che il furazolidone interferisce con il consumo di ossigeno in una linea cellulare tumorale umana, la CaCo-2.

Gli studi sul cloroformio hanno compreso indagini comparate sul metabolismo epatico e renale e una caratterizzazione preliminare dei danni prodotti dai diversi metaboliti reattivi. I risultati sembrano indicare che le specie-specificità dell'effetto epatocancerogeno sia dovuta alla presenza contemporanea delle vie di attivazione riduttiva ed ossidativa a bassa affinità per il CHCl_3 . E' stato anche messo a punto un metodo per il dosaggio selettivo dei metaboliti reattivi formati dalle due principali vie di biotrasformazione del cloroformio, col quale sarà possibile approfondire gli studi *in vivo*. Risultati preliminari indicano che anche nel rene sono presenti più vie metaboliche di biotrasformazione del CHCl_3 .

Il tipico fenomeno della specificità di sesso è stato preso in considerazione per avviare gli studi sugli effetti nefrotossici dei contaminanti ambientali. A questo fine sono state caratterizzate le attività monoossigenasiche microsomiali del rene di topi maschi e femmine e di femmine trattate con testosterone. L'utilizzazione di questo sistema sperimentale è iniziata studiando, in collaborazione con altre unità operative del sottoprogetto, l'attivazione metabolica del CHCl_3 in relazione alla sua nefrotossicità.

Per gli studi di tossicità riproduttiva sono stati messi a punto vari metodi biochimici indicatori della funzionalità testicolare e della maturazione degli spermatozoi. Con questi metodi è iniziato lo studio della tossicità riproduttiva subcronica del thiram.

Lo studio dei farmaci radiosensibilizzanti ha preso in esame gli effetti sulla capacità delle cellule di riparare i danni indotti da radiazioni. I risultati indicano che l'RSU-1069, un derivato del misonidazolo, produce danni difficil-

mente riparabili dalla cellula e, conseguentemente, riduce l'efficienza di riparazione dei danni indotti dalle radiazioni. Questi effetti sono particolarmente evidenti nelle condizioni ipossiche che sono più marcate nei tessuti interni dei tumori solidi.

Studi di teratogenesi, condotti su topi trattati in utero con TBTO, hanno mostrato una riduzione del peso della milza, a dosi non tossiche per la madre eccetto che per un aumento, dose-dipendente, della placenta.

E' da rilevare che altri studi di teratogenesi, su ratti, non sono stati avviati a causa dei ritardi imprevisi nella ristrutturazione degli stabulari.

Publicazioni:

Baroncelli, S., Karrer, D., Turillazzi, P.G. (1990). Embryotoxic evaluation of bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) in mice. *Toxicol. Lett.*, 50: 257-262.

Di Folco, S., Stammati, A., Vittozzi, L., Zucco, F. (1990). Studies of cytotoxicity and metabolic competence with the rat intestinal cell line IEC-17. *Drug Chem. Toxicol.*, 13 (2/3): 221-228.

O'Neill, P., Jenner, T.J., Sapor, O., Crump, P.W., Cunniffe, S.M.T., Fielden, E.M. (1990). The role of DNA damage in the bioreductive action of 2-nitroimidazoles. In: *Selective activation of drugs by Redox processes*. G.E. Adams, A. Breccia, E.M. Fielden, P. Wardman (Eds). New York, Plenum Press. p. 53-61. (NATO ASI Series A: Life Sciences; 198).

Testai, E., Di Marzio, S., Vittozzi, L. (1990). Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 104: 496-503.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

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

**Coordinatore:
Maria Livia Tosato**

Il nuovo sottoprogetto si propone di affrontare il tema dello screening tossicologico delle sostanze chimiche utilizzando metodologie di "computer chemistry" associate a sperimentazione di sostanze opportunamente selezionate. Muovendo dalla considerazione che sono decine di migliaia le sostanze per le quali mancano i dati chimico-tossicologici anche più elementari, e che non è possibile ottenerli (in tempi accettabili) mediante sperimentazione, la ricerca si propone di sviluppare modelli statistici che consentano di stimare dati mancanti nell'ambito di serie di sostanze strutturalmente correlate. A tal fine è stato elaborato un approccio che comprende: la classificazione di sostanze esistenti, la caratterizzazione strutturale delle serie di interesse, la selezione di sostanze rappresentative mediante disegno statistico, la sperimentazione delle sostanze selezionate, lo sviluppo e la validazione dei modelli ottenuti mediante analisi multivariata.

Sono state esaminate e classificate circa 5.000 delle oltre 100.000 sostanze elencate in EINECS, l'inventario delle sostanze chimiche industriali della CEE. Sono state, tra l'altro, estratte da EINECS le serie complete di idrocarburi alogenati alifatici e di derivati monosostituiti del benzene a maggior volume di produzione mondiale. Su queste due serie è attualmente incentrata l'attività di ricerca.

Per i derivati del benzene, circa 100, è stato effettuato un esame comparativo dell'adeguatezza, ai fini modellistici, di vari sistemi di descrittori multivariati ed individuato l'insieme ottimale; è stata ultimata la sperimentazione di tossicità acquatica in saggi a breve termine delle 8 sostanze selezionate mediante disegno statistico; sono stati sviluppati modelli predittivi ed è stato iniziato il procedimento di validazione dei modelli stessi. E' allo studio un esame del contenuto di informazione di saggi a breve termine rispetto a quelli ad esposizione prolungata. E' stato iniziato uno studio di fattibilità del modellaggio della citotossicità espressa mediante risposte su sistemi *in vitro*.

Per i derivati alogenati di idrocarburi alifatici è stata presa in considerazione una prima serie di circa 60 composti dei circa 500 elencati in EINECS. La caratterizzazione strutturale è stata effettuata mediante 14 proprietà chimiche in parte estratte dalla letteratura e in parte (ove mancanti) calcolate. Un primo insieme di sostanze rappresentative, ottenute mediante disegno statistico, è stata sottoposta a sperimentazione di persistenza atmosferica (misura delle costanti di reattività con la specie chimica più reattiva, il radicale OH, tra quelle presenti in atmosfera). E' stato quindi sviluppato e validato un modello di persistenza che ha consentito: a) di formulare un "ranking" di persistenza per le sostanze considerate e b) di individuare un sottogruppo di alogenati, prevalentemente CFC (clorofluoroidrocarburi), il cui meccanismo di reazione è atipico. Sono in corso ricerche volte ad ampliare il "range" di applicabilità del modello a tutti i composti della serie e ad approfondire gli aspetti meccanicistici e modellistici del gruppo CFC.

Pubblicazioni:

Geladi, P., Tosato, M.L. (1990). Multivariate latent variable projection methods: SIMCA and PLS. In: *Practical applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) in environmental chemistry and toxicology*. W. Karcher, J. Devillers (Eds). Brussels, Kluwer Academic Publishers. p. 171-179. (Chemical and Environmental Science Series; 1).

Mazziotti, I., Stammati, A.L., Zucco, F. (1990). *In vitro* cytotoxicity of 26 coded chemicals to HEp-2 cells. A validation study. *ATLA*, 17: 401-406.

Pellizzetti, E., Maurino, V., Minero, C., Carlin, V., Pramauro, E., Zerbinati, O., Tosato, M.L. (1990). Photocatalytic degradation of atrazine and other s-triazine herbicides. *Environ. Sci. Technol.*, 24 (10): 1559-1565.

Tosato, M.L., Geladi, P. (1990). Design: a way to optimize testing programmes for QSAR screening of toxic substances. In: *Practical applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) in*

environmental chemistry and toxicology. W. Karcher, J. Devillers (Eds). Brussels, Kluwer Academic Publishers. p. 317-341 (Chemical and Environmental Science Series; 1).

Tosato, M.L., Chiarboli, C., Eriksson, L., Jonsson, J., Marchini, S., Passerini, L., Pino, A., Viganò, L. (1990). Quantitative structure-activity relationships (QSARs): an integrated multivariate approach for risk assessment studies. *J. Am. College Toxicol.*, 9 (6): 629-638.

Tosato, M.L., Marchini, S., Passerini, L., Pino, A., Eriksson, L., Lindgren, F., Hellberg, S., Jonsson, J., Sjöström, M., Skagerberg, B., Wold, S. (1990). QSARs based on statistical design and their use for identifying chemicals for further biological testing. *Environ. Toxicol. Chem.*, 9: 265-277.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

**Sottoprogetto 7:
Ecotossicità e destino
ambientale**

**Coordinatore:
Alessandro Di Domenico**

Il sottoprogetto è un'evoluzione del sottoprogetto "Ecotossicità" del primo Progetto Ambiente: esso pertanto è costituito da linee di ricerca, per un totale di sette, sia nuove sia continuazione di linee affini già esistenti. Nel loro insieme, le linee appaiono orientate alla comprensione degli effetti che sostanze chimiche di varia natura possono esercitare soprattutto su popolazioni animali e vegetali dell'ecosistema acquatico.

Gli antibiotici bacitracina, eritromicina, aminosidina, e lincornicina hanno manifestato un'azione tossica in saggi di tossicità acuta con *Daphnia magna*. In saggi sul comportamento fototattico, essi hanno dato risultati non paralleli a quelli di tossicità acuta, mostrando azione di inibizione o stimolazione. In prove di sopravvivenza con *Asellus aquaticus* e con *Aedes aegypti*, si sono rivelati tossici entro la durata dello sviluppo larvale.

In uno studio con prodotti "antifouling" su *Daphnia magna*, sono stati ottenuti per il rame (Cu^{++}) i seguenti risultati: tossicità acuta (EC_{50}), 36 $\mu\text{g/l}$; inibizione di fototassi, 4-20 $\mu\text{g/l}$.

Infine, è stato completato lo studio pilota per la caratterizzazione ecotossicologica del tratto costiero adriatico in prossimità di Cesenatico con rilevamenti di microcontaminanti in campioni di *Scapharca inaequivalvis*, *Mytilus galloprovincialis* e sedimenti marini. Nelle matrici analizzate sono stati trovati PCB (policlorobifenili), pesticidi clorurati, ed IPA (idrocarburi policiclici aromatici) a livelli di alcune parti per bilione (ppb).

PCB e pesticidi clorurati sono stati rilevati anche nei fanghi degli impianti di trattamento dei reflui civili a livelli nettamente più elevati di quelli trovati nei sedimenti marini. Questi fanghi hanno varie destinazioni (non tutte accertate), tra cui anche l'impiego agricolo.

E' stata studiata la fotodegradazione in ambiente acquoso dell'intermedio di sintesi 4-cloro-3-nitrobenzotrifluoruro. Soluzioni del composto in presenza di un catalizzatore

re (TiO_2) in sospensione finemente dispersa, sono state irraggiate (>300 nm) per tempi diversi. La scomparsa del composto era maggiore all'aumentare del periodo d'irraggiamento, con un andamento descritto dalla combinazione lineare di un esponenziale semplice con una retta (decrecente).

Inoltre, sono stati campionati i fluidi dielettrici di apparecchiature in esercizio in sottostazioni ferroviarie per determinarne i livelli di PCB, PCDF (policlorodibenzofurani) e PCDD (policlorodibenzodiossine). Ciò per verificare se esista una correlazione tra la quantità dei composti primari (PCB) e le quantità dei composti secondari (PCDF e PCDD) che eventualmente si formino per impiego prolungato (a causa di campi elettrici e "stress" termici) o a seguito di incidenti (incendi o esplosioni delle apparecchiature).

Sono stati sviluppati metodi analitici soprattutto per il rilevamento di PCB, PCDD e PCDF in campioni di suolo, sottosuolo, sedimenti, intonaco, e pavimentazione stradale: PCB, PCDD e PCDF sono i composti chimici di maggiore interesse per l'unità operativa. Tuttavia, a causa della necessità di valutare l'esposizione umana a tali tossici, sono stati definiti metodi di analisi anche per alcuni alimenti e tessuti umani.

Nell'ambito di una valutazione delle sorgenti di contaminazione e della loro pericolosità, si è fatto il punto sulle emissioni autoveicolari. Queste introducono nell'ambiente numerosi contaminanti, tra cui le sostanze summenzionate.

E' proseguita la revisione dei dati di Seveso e lo studio della persistenza ambientale (nel suolo) della TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzodiossina) con la definizione di un modello costituito dalla combinazione lineare di due esponenziali semplici decrescenti.

Infine, sono stati elaborati possibili livelli ambientali di intervento per PCDD e PCDF a seguito sia dei rilevamen-

ti analitici disponibili (diretti e dalla letteratura), sia delle pertinenti conoscenze di chemiodinamica.

Nei pesci raccomandati dalla CEE per saggi ecotossicologici, sono stati determinati, *in vitro*, i parametri cinetici delle biotrasformazioni del diazinon. In questo ambito, nel fegato è stata osservata l'assenza di attività enzimatiche detossificanti (oxonasi); inoltre, la maggiore tossicità del diazinon nel "guppy", rispetto al danio zebrato, risulta correlata con la più alta attività di ossidazione del pesticida nel "guppy".

Inoltre, in esperimenti di esposizione prolungata a dosi subletali si è osservata una modificazione del metabolismo tempo- e dose-dipendente, apparentemente dovuta ad una inibizione progressiva ed irreversibile della monossigenasi. In conseguenza, gli animali così trattati divengono molto più resistenti alla tossicità del diazinon, e contemporaneamente si osserva un forte aumento del fattore di bioconcentrazione.

In aree marine a diverso grado di contaminazione e anche adibite a molluschi coltura sono stati analizzati campioni di acque e sedimenti. Oltre agli usuali indicatori di contaminazione, sono stati ricercati lo *Staphylococcus aureus* ed il *Clostridium perfringens*, potenziali patogeni sia a seguito di consumo di organismi marini, sia per fenomeni di "contatto" in aree destinate alla balneazione. È stato messo in evidenza che tutti i germi ricercati si concentrano in densità 10-1.000 volte maggiori nell'interfaccia acqua-sedimento rispetto all'acqua sovrastante.

Sono state eseguite analisi tossicologiche su campioni di acqua raccolti in alcuni invasi della Sardegna, sedi di fioriture algali ed utilizzati per approvvigionamento idropotabile. I saggi tossicologici sono stati eseguiti sia utilizzando il topo che il Microtox. Dalle analisi eseguite è emerso il ripetersi di fioriture algali di Cianoficee, produttrici di tossine.

Sono stati inoltre analizzati campioni di acqua raccolti presso un impianto pilota di potabilizzazione per poter verificare l'efficacia della rimozione delle biotossine in funzione dei processi tecnologici. Per ciascuna modifica apportata nell'impianto sono stati eseguiti esami della composizione floristica del fitoplancton in entrata ed in uscita, unitamente ai saggi tossicologici. Dai risultati ottenuti si è notato l'instaurarsi di una tossicità secondaria dovuta agli stessi processi di potabilizzazione.

La linea relativa all'indagine conoscitiva sull'inquinamento ambientale degli invasi utilizzati per lo stoccaggio, allevamento e cattura dell'ittiofauna risulta in fase di avvio, non esistendo alcuna attività pregressa cui fare riferimento.

Publicazioni:

Berlincioni, M., Croce, G., Di Domenico, A., Martellini, F., Pupp, M. (1990). A general-purpose methodology to detect priority organic micropollutants in the environment. In: *Organohalogen compounds*. O. Hutzinger, H. Fiedler (Eds). Bayreuth, ECO-INFORMA Press. Vol. 2, p. 107-110.

Bonadonna, L., Volterra, L. (1990). Ammonio ossidanti in ambienti marini. *Acqua Aria*, 10: 885-888.

Bonadonna, L., Volterra, L., Aulicino, F.A., Mancini, L. (1990). Accumulation power of some bivalve molluscs. *Marine Pollut. Bull.*, 21 (2): 81-84.

Bruno, M., Gucci, P.M.B., Pierdominici, E., Ioppolo, A., Volterra, L. (1990). Presence of Saxitoxin in toxic extracts from *Gonyaulax polyedra*. *Toxicon*, 28 (9): 1113-1116.

Bruno, M., Volterra, L. (1990). Biotossine prodotte da *Aphanizomenon flos-aquae*. *Inquinamento*, 5: 65-67.

Bruno, M., Volterra, L. (1990). Rassegna bibliografica sulle tossine di *Anabaena flos-aquae*. *Acqua Aria*, 8: 697-701.

De Felip, E., Di Domenico, A. (1990). A case study: a polychlorobiphenyl (PCB) spill on a state road in southern Italy. *Toxicol. Environ. Chem.*, 27: 201-208.

De Felip, E., Di Domenico, A., Grande, M., Pazzaglia, R., Falleni, M. (1990). Fast gas chromatographic assessment of polychlorobiphenyl levels in wall plaster coats. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 38: 607-616.

De Felip, E., Di Domenico, A., Turrio, L., Volpi, F., Merli, F. (1990). Analytical approaches and criteria to define environmental contamination from an accidental polychlorobiphenyl (PCB) spillage. *Toxicol. Environ. Chem.*, 29: 37-46.

De Felip, E., Di Domenico, A., Volpi, F., De Angelis, L., Ferri, F., Botré, C. (1990). Photodegradation of 4-chloro-3-nitrobenzotrifluoride in aqueous media. In: *Organohalogen compounds*. O. Hutzinger, H. Fiedler (Eds). Bayreuth, ECO-INFORMA Press. Vol. 4, p. 211-214.

Di Domenico, A. (1990). Guidelines for the definition of environmental action alert thresholds for polychlorodibenzodioxins and polychlorodibenzofurans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 11: 8-23.

Di Domenico, A., Cerlesi, S., Ratti, S. (1990). A two-exponential model to describe the vanishing trend of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) in the soil at Seveso, northern Italy. *Chemosphere*, 20 (10/12): 1559-1566.

Di Domenico, A., Turrio Baldassarri, L. (1990). Levels of polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorodibenzodioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in human milk. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 141-154.

Miniero, R., Dojmi Di Delupis, G. (1990). Ecosistemi-modello acquatici e loro applicazione in ecotossicologia. *Acqua Aria*, 9: 775-780.

Schecter, A., Ryan, J.J., Di Domenico, A., Merli, F., Diaco, V., Gallo, A. (1990). Dioxin and dibenzofuran levels in adipose tissue from an office worker working near the Seveso, Italy, dioxin incident. In: *Organohalogen compounds*. O. Hutzinger, H. Fiedler (Eds). Bayreuth, ECO-INFORMA Press. Vol. 4, p. 145-149.

Volterra, L., Gucci, P.M.B., Bruno, M. (1990). Problemi tecnici connessi con il fenomeno del DSP (Diarrhoeic Shellfish Poisoning). *Ambiente Risorse Salute*, 5: 12-17.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 8:
Processi atmosferici
e qualità dell'aria**

**Coordinatore:
Maria Adele Bertolaccini**

Delle 11 linee di ricerca in cui si articola il sottoprogetto, otto sono state attivate nel corso del 1990. Delle tre rimaste, due (8.4 Caratterizzazione chimica di frazioni di aerosol atmosferico; 8.5 Trasformazioni chimiche nell'aerosol atmosferico) sono diventate operative alla fine del 1990 mentre la terza (8.11 Quantificazione dell'esposizione dell'uomo a inquinanti gassosi mediante lo studio dei gas espirati) lo diverrà nel corso del 1991.

Tra le linee di ricerca che hanno come oggetto principale lo studio dell'aerosol atmosferico, la linea sulle metodologie di campionamento a selezione dimensionale degli aerosol atmosferici ha terminato la parte preliminare di ricerca bibliografica sia sulla selezione dimensionale delle particelle che sul bioaerosol ed ha iniziato la parte di sperimentazione con il campionamento dell'aerosol atmosferico "totale" e "PM10" in un'area urbana; la linea di ricerca sullo studio delle trasformazioni chimiche e strutturali della superficie di particelle metalliche e loro azione catalizzatrice dei gas dell'atmosfera ha proseguito lo studio sulle caratteristiche chimiche e strutturali del particolato atmosferico mediante le tecniche di microscopia e spettroscopia elettronica; in particolare ha determinato le proprietà chimiche e strutturali superficiali di piccole particelle contenenti cromo, presenti in atmosfera a causa dei processi di combustione.

L'attività svolta nell'ambito della linea di ricerca sulla qualità dell'aria e sul controllo di qualità dei dati è continuata completando l'indagine sull'inquinamento atmosferico a Roma con l'elaborazione dei risultati ottenuti negli anni precedenti e con la pubblicazione del relativo rapporto. E' continuata la collaborazione con il CCR di Ispra sul controllo di qualità dei dati ed è stato elaborato un rapporto sulla progettazione e sulla valutazione delle reti di rilevamento degli inquinanti atmosferici.

La linea di ricerca sulla valutazione dell'attività genotossica di inquinanti atmosferici e di emissioni autoveicolari ha continuato le indagini sugli effetti genotossici delle emissioni; in particolare i risultati ottenuti hanno mostrato importanti differenze nei pattern di attività mutagena del particolato atmosferico e del particolato delle emissioni autoveicolari che suggeriscono una estesa trasformazione ambientale dei composti emessi dagli autoveicoli. La linea di ricerca sulla caratterizzazione chimico-tossicologica di emissioni da combustione è in fase di avvio.

Nell'ambito delle indagini epidemiologiche su popolazioni professionalmente esposte a gas di scarico di motori e a vapori di carburanti è stata analizzata la coorte dei dipendenti della raffineria di Falconara che ha evidenziato un eccesso significativo di mortalità per tumori intestinali; è stata avviata anche un'indagine sui gestori delle stazioni di rifornimento della regione Lazio, nonché uno studio sui vigili urbani di Roma. Sono in corso indagini sui vigili urbani di Milano ed i conducenti di taxi di Roma.

Le linee di ricerca sullo studio di un modello rappresentativo della contaminazione atmosferica in area urbana e sulla caratterizzazione delle emissioni da impianti utilizzando combustibili non convenzionali e di termodistruzione dei rifiuti hanno iniziato la loro attività nel corso del 1990 e si prevede che la parte operativa di sperimentazione possa essere realizzata a partire dal prossimo anno.

Pubblicazioni:

Bertolaccini, M.A. (1990). Inquinamento atmosferico: le reti di progettazione. *Sicurezza e Prevenzione*, 13: 134-139.

Bonadonna, L., Marconi, A. (1990). Aerosol biologici e microclima abitativo. Effetti sanitari e problemi di determinazione. *Ambiente Risorse Salute*, 10: 6-11.

Carere, A., Crebelli, R., Fuselli, S., Turrio Baldassarri, L. (1990). Caratteristiche chimiche e tossicologiche di emissioni autoveicolari.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

In: *Inquinamento atmosferico: controllo e difesa della qualità dell'aria*. A. Frigerio (Ed.). Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 207-217.

Lagorio, S., Vineis, P., Boffetta, P. (1990). Rassegna sul rischio cancerogeno negli esposti a gas di scarico di veicoli a motore. *Epidemiol. Prev.*, 43: 38-55.

Lorusso, S., Porcu, M., Fuselli, S., Merli, F., Viviano, G., Ziemacki, G. (1990). Caratterizzazione analitica dei rifiuti. *ECO - Il Notiziario dell'Ecologia*, 5: 19-24.

Mura, M.C., Gori Giorgi, G., Pellegrini, M.F. (1990). Il modello spettrale per caratterizzare i contaminanti gassosi dell'atmosfera. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 209-214.

Viviano, G. (1990). La nuova normativa sull'inquinamento atmosferico: aspetti tecnico-operativi del DPR 203/88. Applicabilità e metodologie. In: *ECOTEC. Modelli organizzativi e tecnologie per la difesa dell'ambiente*. Atti del Convegno. Forlì, 17-20 ottobre 1990. Milano, Snam-progetti Biotecnologie. p. 49-55.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 9:
Qualità dell'acqua**

**Coordinatore:
Lorenzo Villa**

Per quanto concerne le fonti e le vie di diffusione di nitrati e microelementi contaminanti le acque destinate ad uso potabile sono state individuate particelle di terreno agricolo, da pascolo e incolto ricadenti in diversi bacini imbriferi. Di esse è stata ricostruita la "storia agricola" e sono iniziate le determinazioni analitiche.

Per i pesticidi nel primo anno di attività si è provveduto alla elaborazione di 45 schede relative ad altrettanti pesticidi con l'individuazione delle proprietà chimico-fisiche principali in relazione al loro destino ambientale, dei dati sul suolo e nelle risorse idriche nonché alla classificazione teorica del potenziale di contaminazione.

Sotto un profilo strettamente sperimentale è stato avviato, sul campo, uno studio comparato del comportamento nel suolo di alcuni pesticidi.

In relazione al problema della corrosione batterica, saggiando un sistema per il contenimento del fenomeno della produzione di acque rosse basato sulla modifica del pH delle acque distribuite, attraverso sistemi di distribuzione di acque potabili variamente interessati da fenomeni di tubercolazione, sono state eseguite indagini batteriologiche al fine di individuare le specie batteriche responsabili dell'azione corrosiva ed i possibili interventi.

Lo studio, ancora in corso, evidenzierà i risultati di questo sistema di controllo dopo diversi mesi dall'inizio della sperimentazione.

Per la ricerca di virus enterici in campioni di provenienza ambientale sono stati effettuati esami virologici al fine di isolare particelle virali su campioni di acqua marina del Tirreno e dell'Adriatico. La presenza di virus è stata riscontrata in circa il 20-70% dei campioni esaminati.

Sono in corso analisi per identificare le particelle virali e verificarne l'appartenenza al gruppo degli enterovirus.

Sono stati anche effettuati studi al fine di verificare eventuali influenze sulla infettività delle particelle virali da parte di alcuni organismi algali presenti. Le indagini finora

effettuate non hanno consentito di mettere in evidenza, nelle condizioni sperimentali adottate, alcuna influenza sulla infettività delle particelle virali utilizzate.

Per quanto concerne le possibilità di riutilizzo dei reflui da impianti di depurazione, l'osservazione delle acque e dei fanghi prodotti da un impianto di depurazione di grande potenzialità ha consentito, nell'arco del 1990, di evidenziare l'estrema fluttuazione dei parametri chimici (essenzialmente metalli pesanti) dovuta sia alla disomogeneità della matrice, sia alla fluttuazione dei liquami in ingresso.

E' stata effettuata a tale proposito una caratterizzazione chimica, biologica e microbiologica dei campioni prelevati. Si è rilevata scarsa presenza di batteri patogeni (*Salmonella*) e di uova di elminti; la concentrazione dei metalli pesanti non ha raggiunto mai i livelli massimi previsti dalla direttiva CEE 278/86.

Sono stati effettuati anche test di cessione dei metalli ed iniziate prove di speciazione mediante estrazioni sequenziali.

L'utilizzo del telerilevamento mediante l'impiego di mezzi aerei nello screening dell'inquinamento ambientale è stato preliminarmente avviato con il fine di mettere definitivamente a punto la tecnica di indagine che si avvale dell'utilizzazione di macchine fotografiche e di uno scanner termico.

Publicazioni:

Aulicino, F.A., Di Girolamo, I., Mancini, L. (1990). Rilevamenti microbiologici in condotte di rifornimento idrico di un pozzo occluso. *Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, 66 (6): 575-580.

Bottoni, P., Bastone, A., Donati, L., Funari, E. (1990). Tendency of pesticides to contaminate groundwater. In: *La gestion de l'eau*. Presses de l'Ecole Nationale des Ponts et Chaussées. p. 506-514.

Catalano, M., Catena, G., Palla, L., Tinelli, A. (1990). Un intervento sul verde storico con l'ausilio della termografia. Indagine fitosanitaria ed interventi applicativi di dendrochirurgia sui platani della tenuta di Castelporziano. *Acer*, 6 (2): 35-38.

Catena, G. (1990). A new application of thermography. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 6: 947-952.

Catena, G. (1990). Individuazione degli scarichi idrici mediante le tecniche di telerilevamento. *G. Ig. Ind.*, 4: 125-132.

Catena, G. (1990). L'impiego di immagini telerilevate nella valutazione di impatto ambientale. *Inquinamento*, 32 (9): 1-4.

Catena, G., Catalano, M., Palla, L. (1990). Thermal infrared detection of cavities in trees. *Eur. J. Forest Pathol.*, 20: 201-210.

Catena, G., Magagnoli, P., Palla, L. (1990). Proposta di un metodo per il censimento di ungulati nella macchia mediterranea ed in ambienti appenninici. *Monti Boschi*, 3: 39-43.

Catena, G., Palla, L., Catalano, M., Mazzola, S. (1990). Indagine campione sullo stato del verde urbano di Roma: seconda nota. *Agricoltura Ricerca*, 105: 11-20.

Crebelli, R., Fuselli, S., La Rocca, C., Ottaviani, M., Turrio Baldassarri, L. (1990). Aspetti chimici e tossicologici dei fanghi di risulta da impianti di depurazione delle acque. In: *Trattamento e smaltimento delle acque reflue e dei fanghi*. A. Frigerio (Ed.). Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 353-360.

Di Muccio, A., Chirico, M., Dommarco, R., Funari, E., Musmeci, L., Santilio, A., Vergori, F., Zapponi, G. (1990). Vertical mobility of soil contaminants: preliminary results of a survey on the herbicide atrazine. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 38: 211-220.

Funari, E. (1990). Workshop 4 "Water and agriculture". In: *European conference water management*. Paris, La Villette (France), December 4-6, 1990. France, Agences Financières de Bassin. p. 60-77.

Ottaviani, M. (1990). Aspetti igienico-sanitari nell'utilizzo agronomico dei liquami e dei fanghi di depurazione. In: *Atti del Convegno "La valorizzazione delle biomasse. Utilizzi agronomici"*. Forlì, 17-20 ottobre 1990. Forlì, Enotec. p. 63-70.

Palla, L., Catalano, M., Focardi, S., Magagnoli, P., Mazzola, S., Pezone, L., Catena, G. (1990). Il telerilevamento in patologia vegetale e nel censimento degli ungulati. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 203-208.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

Patti, A.M., Aulicino, F.A., De Filippis, P., Gabrieli, R., Volterra, L., Panà, A. (1990). Identification of enteroviruses isolated from seawater: indirect immunofluorescence (IIF). *Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, 66 (6): 595-600.

Patti, A.M., De Filippis, P., Gabrieli, R., Panà, A., Volterra, L., Aulicino, F.A. (1990). Influenza delle alghe sul destino dei virus nelle acque di mare. *Ig. Mod.*, 93 (6): 1066-1071.

Volterra, L., Patti, A.M., Aulicino, F.A., De Filippis, P., Gabrieli, R., Bonadonna, L., Di Girolamo, I., Mancini, L. (1990). Ricerca di enterovirus e di loro possibili indicatori in acqua di mare. *Ing. Sanitaria*, 1: 31-34.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 10:
Qualità del suolo
e rifiuti**

**Coordinatore:
Egidio Zavattiero**

Sono proseguiti gli accertamenti analitici in campioni di rifiuto e di suolo prelevati, mediante carotaggi, in alcune discariche del Veneto e sotto di esse per verificare la migrazione di inquinanti dagli impianti alle sottostanti falde acquifere. Sono state verificate le concentrazioni di fosforo, nelle varie forme, e di acidi fulvici e umici nei vari strati di alcune discariche per controllare lo stato di degradazione di queste sostanze in relazione alla profondità. Sono stati avviati studi sulla migliore fattibilità di lisimetri differenziati simulanti discariche per rifiuti solidi urbani.

Sono proseguite le ricerche sul rilascio di metalli pesanti da parte delle scorie degli impianti di incenerimento sotto l'azione di soluzioni acquose a pH diversi simulanti l'azione lisciviante di piogge acide. E' stato utilizzato allo scopo il metodo accelerato del "batch test".

Sono stati studiati e confrontati metodi di misura della percentuale degradativa di materiali plastici tradizionali e innovativi unitamente a campioni di carta vergine e riciclata e di sostanze quali amido e cellulosa. Tali studi hanno condotto alla formulazione di un test ufficiale di analisi pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 14/12/80 con DM del Ministero dell'Ambiente del 7/12/90. Sono state avviate, tuttavia, ulteriori ricerche al fine di pervenire ad uno o più test riproducenti altre condizioni ambientali oltre quelle acquose, in cui un materiale plastico può venirsi a trovare una volta terminato il suo periodo d'uso. Inoltre altri studi vengono condotti per poter definire i tempi reali di degradazione dei nuovi materiali plastici definiti foto-biodegradabili una volta immessi nell'ambiente e la loro eventuale cessione di sostanze.

E' stato effettuato uno studio per la definizione del modello di formulario di identificazione per il trasporto dei rifiuti tossici e nocivi e del modello di registro di carico e scarico dei rifiuti da utilizzare a livello nazionale. Con l'istituzione del catasto nazionale dei rifiuti speciali è stato definito un tracciato record al fine di standardizzare l'in-

formazione raccolta. Sono state definite le "elaborazioni minime obbligatorie" che dovranno essere effettuate dalle Regioni sulla base delle denunce effettuate ogni anno dai produttori e smaltitori di rifiuti nel territorio regionale.

Si sono valutate le procedure tecnico-gestionali dei rifiuti all'interno dell'insediamento ospedaliero e si sono riesaminate le tecnologie disponibili per lo smaltimento con particolare riferimento alla possibilità che sia eseguito *in loco*.

Sono proseguiti gli studi sui sistemi di smaltimento dei rifiuti contenenti amianto ed i trattamenti inertizzanti più efficaci. Sono stati sviluppati metodi analitici per la determinazione qualitativa e quantitativa del contenuto di amianto nei rifiuti.

Pubblicazioni:

Burrigato, F., Dominici, R., Marconi, A., Sommovigo, P. (1990). Litificazione per fusione dei prodotti di risulta ad amianto delle officine delle F.S. *Acta Oncologica*, 11 (3): 243-247.

Castagnoli, O., Musmeci, L., Zavattiero, E., Chirico, M. (1990). Humic substances and humification rate in a municipal refuse disposed of in a landfill. *Water Air Soil Pollut.*, 53 (1/2): 1-12.

Liberti, L., Bellino, M., Musmeci, L., Volterra, L. (1990). Problemi connessi con le plastiche biodegradabili. *PLAS, Rivista delle Materie Plastiche*, 4: 85-89.

Marconi, A. (1990). Rifiuti di amianto: problemi di classificazione e di smaltimento. *Techno-ambiente*, I (2): 8-16.

Marconi, A., Incocciati, C. (1990). I rifiuti di amianto: problemi di classificazione e di smaltimento. In: *Trattamento e smaltimento dei rifiuti urbani ed industriali*. A. Frigerio (Ed.). Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 29-38.

Marconi, A., Incocciati, C., Ciccarelli, C. (1990). Lo smaltimento dei rifiuti di amianto in Italia: un problema da risolvere. *Inquinamento*, 4: 84-88.

*ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'*

AMBIENTE

Santarsiero, A. (1990). Hospital waste: comparison of on-site and off-site disposal systems. In: *Pollutec 1990*. International symposium on: "Waste collection". Lyon (France), November 20-21, 1990. Tours, ISWA, GPGD. p. 83-89.

Santarsiero, A., Ottaviano, M. (1990). Reflui ospedalieri: aspetti normativi e tecnici. *Ing. Ambientale*, 29 (6): 403-411.

Santarsiero, A., Zavattiero, E. (1990). Special requirements for toxic waste from health care establishments. In: *Environmental contamination*. Proceedings of the 4. International conference. Barcelona (Spain), October 1990. Edinburgh, CEP Consultants Ltd. p. 520-521.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

**Sottoprogetto 11:
Modelli di previsione
dell'impatto
delle sostanze chimiche
sulla salute
e sull'ambiente**

**Coordinatore:
Giovanni Alfredo Zapponi**

L'attività del sottoprogetto è stata dedicata allo studio e alla messa a punto di metodi, modelli e criteri per la componente salute della valutazione di impatto ambientale (VIA), alla messa a punto di sistemi informativi in questo ambito e all'applicazione di quanto precede a situazioni della realtà nazionale. Quest'ultimo aspetto, in particolare, è stato curato anche in relazione all'attività valutativa del Servizio Valutazione di Impatto Ambientale del Ministero dell'Ambiente, per il quale il personale dell'ISS che collabora al sottoprogetto in esame, attraverso una specifica convenzione e la presenza di esperti ISS nella Commissione nazionale per la valutazione di impatto ambientale, cura gli aspetti concernenti la salute umana. Altrettanto è stato fatto nell'ambito dell'attività concernente gli alti rischi industriali (DPR 175/88), fornendo più di dieci pareri su impianti industriali pericolosi, basati su di un'ampia analisi di rischio. Collaborazione specifica in questo ambito è stata data anche a enti regionali e locali. Tra gli aspetti di ricerca di maggior rilievo, sono da citare la definizione e precisazione di un "Indice intrinseco di tossicità per esposizione personale", sistemi per la valutazione rapida dell'impatto diretto ed indiretto di emissioni in aria, un sistema computerizzato, con la tecnica dei sistemi esperti, per l'identificazione degli impatti derivanti da centrali a carbone, un'ampliamento degli studi di correlazione tra parametri ambientali e impatto sulla salute, sistemi informatizzati di VIA e per la raccolta di dati nazionali in questo ambito.

Pubblicazioni:

Binetti, R. Cappelletti, F., Graziani, R., Ludovisi, G., Sampaolo, A. (1990). Metodo indicizzato per l'analisi e la valutazione del rischio di determinate attività industriali. *Prev. Oggi*, 2 (1): 37-119.

Bucchi, A.R. (1990). La valutazione di impatto ambientale dei progetti di sviluppo locale: banche di dati per gli aspetti sanitari. In: *Lo studio e la valutazione di impatto ambientale a livello degli Enti Locali*. Atti del Convegno. Roma, 19-20 aprile 1990. p. 52-59. (Notiziario dell'Ordine degli Ingegneri di Roma; 343-344).

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

Bucchi, A.R., Zapponi, G.A. (1990). Gli agenti cancerogeni e la V.I.A. VIA - *Progettare per l'Ambiente*, 14: 52-57.

Cortellessa, G. (1990). Patologie nuove. *Welcome Tabloid*, 2: 8-13.

Soggiu, M.E., Trinca, S. (1990). Realizzazione di un manuale elettronico per gli studi di valutazione di impatto ambientale. *Inquinamento*, 10: 74-77.

Zapponi, G.A., Valente, P., Bellante De Martiis, G. (1990). Salute pubblica. In: *Valutare l'ambiente. Guida agli studi di impatto ambientale*. G. Gisotti, S. Bruschi (Eds). Roma, La Nuova Italia Scientifica. p. 405-437.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 12:
Epidemiologia
ambientale**

**Coordinatore:
Antonio Reggiani**

Si è arrivati alla conclusione dell'indagine sugli esposti a cloruro di vinile monomero (CVM) nel territorio nazionale; tale studio può considerarsi esaustivo e modello di riferimento per altre indagini multicentriche di epidemiologia ambientale. I dati nazionali fanno parte dello studio europeo sugli esposti a CVM dove si è rilevato per la prima volta nell'uomo un effetto dose-risposta già dimostrato nell'animale. In particolare i risultati dello studio multicentrico europeo dei lavoratori esposti a cloruro di vinile hanno mostrato: a) un aumento della mortalità per tumore del fegato, con una relazione dose-risposta che è più evidente quando si considera il solo angiosarcoma; b) aumento, non significativo e non associato alle variabili di esposizione, della mortalità per tumore del polmone, dell'encefalo e del sistema linfoemopoietico; c) aumento della mortalità per tumore della vescica e melanoma, limitati però ad una sola azienda.

Nello studio della possibile associazione nell'uomo tra esposizione a cloruro di vinile e sviluppo di angiosarcoma (ASE) e di carcinoma epatocellulare (CEC) si è dimostrata di grande interesse la procedura di Best Evidence.

Nell'altro studio internazionale dedicato all'esposizione a stirene si sono verificate difficoltà dato che la maggior parte delle realtà produttive è frammentata in aziende molto piccole.

Nel settore dei lavoratori della ricerca non si è evidenziato alcun dato nuovo di particolare significato; l'attenzione è stata centrata sulla definizione dell'esposizione per il personale tecnico. L'indagine ha avuto però il pregio di dimostrare la necessità di fare uno studio epidemiologico in questo settore dove l'attenzione è fortemente aumentata, data la dimostrata esistenza di rischi biologici importanti.

Pubblicazioni:

Belli, S., Comba, P., De Santis, M., Grignoli, M., Sasco, A.J. (1990). Cancer mortality patterns among laboratory workers. *Lancet*, 335: 1597-1598.

Belli, S., Comba, P., Lagorio, S., Pirastu, R. (1990). Rischi cancerogeni da esposizioni lavorative. Problemi di stima dei livelli di esposizione. *Fed. Med.*, 43 (3): 227-230.

Comba, P., Belli, S., Pirastu, R., Reggiani, A. (1990). Lo studio italiano sugli esposti a CVM: i risultati della coorte di Marghera. In: *Ambiente di lavoro e salute. Primi risultati di indagini epidemiologiche nella popolazione lavorativa di Porto Marghera*. Atti del Convegno. Venezia, 16 giugno 1989. A cura di P.A. Bertazzi, C. Clini, G. Magarotto, A. Reggiani. Venezia, Marsilio Editori. p. 91-98.

Comba, P., Pirastu, R., Bracci, C., Bottazzi, M., Masina, A. (1990). Analisi dei casi di sospetto tumore professionale tutelati dall'INCA-CGIL. In: *Rischio cancerogeno nelle attività lavorative: la tutela dei diritti dei lavoratori*. Atti del Seminario. Torino, 3 aprile 1990. p. 13-22. (INCA Convegni; 3).

Pirastu, R., Comba, P., Reggiani, A., Foa, V., Masina, A., Maltoni, C. (1990). Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. *Am. J. Ind. Med.*, 17: 155-161.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 13:
Radiazioni ionizzanti**

**Coordinatore:
Mauro Belli**

Pubblicazioni:

L'ISS ha partecipato ad un programma di interconfronto di dosimetri per radiodiagnostica promosso dalla CEE e sono state sviluppate alcune applicazioni della dosimetria con tecnica ESR.

Le ricerche sugli effetti biologici hanno mostrato che i protoni di bassa energia (rilevanti per la radioprotezione da neutroni) sono più mutageni dei raggi X in cellule di mammifero, con una efficacia dipendente dalla loro energia.

E' stata evidenziata una diversa radiosensibilità tra cellule proliferanti e trasformate in termini di danni indotti da raggi X sul DNA, attribuibile alla diversa organizzazione del loro genoma.

E' proseguita l'indagine sulla situazione della radiodiagnostica con l'applicazione in Lombardia del programma NEXT. E' continuata inoltre l'attuazione sul territorio nazionale del programma DQM relativo alla mammografia.

Bartolotta, A., Onori, S., Pantaloni, M. (1990). Alanine ESR dosimetry as a travelling dosimetric system for intercomparison purposes. *Radiat. Phys. Chem.*, 35 (4/6): 708-712.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Saporita, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1990). RBE-LET relationships for V79 cells irradiated with low energy protons. *Radiat. Protec. Dosim.*, 31 (1/4): 309-310.

Mazzei, F., Calicchia, A., Indovina, P.L. (1990). Esposizione da esami radiologici. *Fed. Med.*, 43 (4): 280.

Milano, F., Onori, S. (1990). Example of chemical application of alanine dosimetry. *Phys. Med.*, 5: 131-136.

Onori, S., Baccaro, S., Caccia, B., D'Antonio, P., Indovina, P.L., Pantaloni, M., Petetti, E., Viezzoli, G. (1990). Dosimetric characterization of ethylene-propylene based insulating material. *Radiat. Protec. Dosim.*, 33: 239-302.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

Onori, S., Bartolotta, A., Caccia, B., Indovina, P.L., Milano, F., Renzi, R., Scarpa, G., Caporali, G., Moscati, M. (1990). Dosimetric characteristics of alanine-based ESR detectors in electron beams used in radiotherapy. *Radiat. Protec. Dosim.*, 33: 287-289.

Palitti, F., Carotti, D., Sapora, O., Scarpa, S., Strom, R., Tabocchini, M.A. (1990). Appearance of hypomethylated DNA fragments upon cell differentiation. *Ital. Biochem. Soc. Trans.*, 1: 290.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

**Sottoprogetto 14:
Radiazioni
non ionizzanti**

**Coordinatore:
Martino Grandolfo**

L'attività di ricerca ha compreso studi sugli effetti biologici dei campi magnetici a frequenza estremamente bassa e sui possibili rischi sanitari derivanti da esposizioni a radiazione ottica in ambiente di lavoro. Il primo filone di ricerca si inserisce nell'attività internazionale sugli effetti dei campi elettromagnetici prodotti dalle linee ad alta tensione. Si sono riscontrati effetti non lineari in colture cellulari di mioblasti che sembrano potersi collegare a variazioni nei normali canali e pompe ioniche di membrana.

Nel settore della radiazione ottica, in considerazione dell'elevato uso di videoterminali che caratterizza l'ambiente di lavoro, si è svolta una ricerca sperimentale volta alla valutazione del potenziale danno retinico da luce blu. I risultati della ricerca hanno portato ad escludere ogni possibilità di danno retinico da luce blu per gli operatori di videoterminali.

Pubblicazioni:

Bonincontro, A., Cametti, C., Grandolfo, M., Santini, M.T., Vecchia, P., Indovina, P.L. (1990). Effects of a 50-Hz magnetic field on the electrical properties of chick embryo myoblasts *in vitro*. In: *Atti dell'8. Riunione nazionale di elettromagnetismo applicato*. Capri, 9-12 ottobre 1990. Napoli, CUEN. p. 307-310.

Grandolfo, M., Terrana, T., Orsini, S. (1990). Campi elettromagnetici ed ambiente di lavoro. In: *La salute nel lavoro d'ufficio*. Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Stresa, 10-13 ottobre 1990. A cura di A. Grieco e V. Foà. Bologna, Monduzzi Editore. p. 805-812.

Grandolfo, M., Vecchia, P., Gandhi, O.P. (1990). Magnetic resonance imaging: calculation of rates of energy absorption by a human-torso model. *Bioelectromagnetics*, 11: 117-128.

Mariutti, G., Matzeu, M. (1990). Analisi spettrale della radiazione ottica emessa dai VDT. In: *La salute nel lavoro d'ufficio*. Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Stresa, 10-13 ottobre 1990. Bologna, Monduzzi Editore. p. 823-826.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

Matzeu, M. (1990). Pericolosità intrinseca delle radiazioni ionizzanti. IV. Rischio oncogeno da radiazioni ultraviolette. *Fed. Med.*, **43** (4): 287-288.

Orsini, S., Terrana, T., Grandolfo, M., Campoleoni, M. (1990). Il videoterminale come sorgente di radiazioni. In: *La salute nel lavoro d'ufficio*. Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Stresa, 10-13 ottobre 1990. A cura di A. Grieco e V. Foà. Bologna, Monduzzi Editore. p. 813-822.

Terrana, T., Grandolfo, M. (1990). Le nuove problematiche nella protezione dalle radiazioni. In: *La salute nel lavoro d'ufficio*. Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale. Stresa, 10-13 ottobre 1990. A cura di A. Grieco e V. Foà. Bologna, Monduzzi Editore. p. 67-76.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Sottoprogetto 15:
Radioattività ambientale**

**Coordinatore:
Gloria Campos Venuti**

L'obiettivo è quello di progettare e mettere a punto tecniche e metodologie in grado di rivelare radionuclidi artificiali e naturali in matrici ambientali di diversa natura e di effettuare misure di parametri particolarmente rilevanti in situazioni rappresentative.

Nel campo della radioattività naturale indoors, sono stati ottenuti i primi dati italiani relativi alla concentrazione del radon e alla radiazione gamma in abitazioni scelte con criteri di rappresentatività statistica (campione stratificato a due stadi). In particolare, in Friuli-Venezia Giulia, la concentrazione del radon mostra un andamento del tipo log-normale con una media aritmetica intorno a 100 Bq/m³ e circa il 4% dei valori superiori ai 400 Bq/m³. Lo studio delle correlazioni ha permesso di evidenziare sia le variazioni stagionali del radon gas che la sua provenienza dal suolo.

Le misure in fase di elaborazione sulla contaminazione da Cs 137 del latte, delle urine e delle placente di un gruppo di madri della zona di Lecco e una indagine sulle loro diete permettono di valutare il fattore di trasferimento del cesio dagli alimenti al latte materno e di stimare il tempo di dimezzamento corporeo in particolari situazioni metaboliche.

La messa a punto delle tecniche per il campionamento e la caratterizzazione del particolato atmosferico nonché per il rilevamento di contaminazione radioattiva al suolo tramite mezzi aerei è assai avanzata, mentre sussistono serie difficoltà burocratiche e logistiche per renderle operative.

Pubblicazioni:

Benassai, S., Bochicchio, F., Campos Venuti, G., Farchi, G., Mancioffi, S., Mariotti, S., Piermattei, S., Risica, S., Torri, G., Tommasino, L. (1990). Design of a nationwide radiation survey. In: *Proceedings of the 5. International conference on indoor air quality*. Toronto (Canada), July 29 - August 3, 1990. Vol. 2, p. 20-25.

Bohicchio, F., Risica, S. (1990). Active radon and radon daughter monitors. In: *Proceedings of the International workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, G. Furlan, H.A. Khan, M. Monnin (Eds). Trieste (Italy), April 3-14, 1989. Singapore, World Scientific Publishing. p. 110-122.

Campos Venuti, G., Bohicchio, F., Risica, S. (1990). Esposizione al fondo naturale. *Fed. Med.*, 43: 275-276.

Campos Venuti, G., Bohicchio, F., Risica, S. (1990). Stato ed evoluzione delle conoscenze sulla radioattività naturale e problemi di radioprotezione. In: *Convegno su: "Inquinamento atmosferico: controllo e difesa della qualità dell'aria"*. Milano, 12-13 marzo 1990. A cura di A. Frigerio. Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 259-274.

Campos Venuti, G., Farchi, G., Piermattei, S. (1990). Sampling strategies of radon surveys: the Italian experience. In: *Proceedings of the 1990 International symposium on radon and radon reduction technology*. Atlanta, Georgia, February 19-23, 1990. Vol. 2, B-IV-3, 9 p.

Campos Venuti, G., Felici, F., Grisanti, A., Grisanti, G., Risica, S. (1990). Radioactivity in human milk. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 111-118.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1990). Analisi delle strategie di campionamento nelle campagne nazionali per lo studio del radon indoors. In: *Convegno su: "Inquinamento atmosferico: controllo e difesa della qualità dell'aria"*. Milano, 12-13 marzo 1990. A cura di A. Frigerio. Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 248-258.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1990). The behaviour of radon in indoor air and possible strategies for controlling indoor pollution. *Il Nuovo Saggiatore*, 6 (1): 53-58.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1990). Environmental radioactivity monitoring networks: Italian experience. In: *Proceedings of the International workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, G. Furlan, H.A. Khan, M. Monnin (Eds). Trieste (Italy), April 3-14, 1989. Singapore, World Scientific Publishing. p. 18-31.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

AMBIENTE

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1990). National survey of natural radiation indoors: sampling strategies. In: *Proceedings of the International workshop on "Radon monitoring in radioprotection, environmental radioactivity and earth sciences"*. L. Tommasino, G. Furlan, H.A. Khan, M. Monnin (Eds). Trieste (Italy), April 3-14, 1989. Singapore, World Scientific Publishing. p. 85-97.

Campos Venuti, G., Piermattei, S., Risica, S. (1990). Il radon indoors. In: *La salute nel lavoro d'ufficio*. A cura di A. Grieco e V. Foà. Bologna, Monduzzi Editore. p. 797-803.

Campos Venuti, G., Piermattei, S., Risica, S., Susanna, A. (1990). New system for the control of environmental radioactivity in Italy. In: *Proceedings of the International symposium on radiation protection infrastructure*. München (Federal Republic of Germany), May 7-11, 1990. IAEA, STI/PUB/840. p. 333-339.

Rogani, A., Tabet, E. (1990). Esposizione in Italia per l'incidente di Chernobyl. *Fed. Med.*, 43 (4): 281-282.

Tabet, E. (1990). Intervento al Convegno. In: *Atti del Convegno "Sistema energia Italia"*. Cagliari, 9-10 marzo 1989. Cagliari, Ecoedizioni. p. 15-17.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

**Progetto speciale:
Struttura della materia**

**Coordinatore:
Eugenio Tabet**

Nella fisica dei sistemi complessi, per ciò che riguarda le proprietà fisiche di metalli deuterati, l'attività di ricerca è stata rivolta sia allo sviluppo di un modello teorico che alla realizzazione di un apparato sperimentale per la determinazione del rateo di reazioni nucleari.

Nella ricerca teorica si è sviluppato un modello a pseudo-plasma per l'interazione dei deutoni nella matrice metallica, con una formulazione self-consistente del collasso reticolare; per quanto riguarda l'apparato sperimentale è stata realizzata la cella per il caricamento del palladio e sono stati parzialmente assemblati i componenti dell'intero sistema.

E' proseguita l'attività riguardante lo studio (in celle elettrolitiche) di fenomeni nucleari che si producono a seguito dell'introduzione di deuterio in reticoli cristallini di palladio, ottenendo nuovamente risultati che confermano il prodursi di fenomeni anomali.

Nel settore della fisica dei sistemi neurali è stata sviluppata una serie di modelli di reti neuronali per simulare alcuni aspetti dell'elaborazione dell'informazione che ha luogo nella corteccia premotoria, analizzando in particolare il problema della comparsa nei modelli studiati di neuroni "specializzati" per l'analisi di specifiche caratteristiche geometriche degli oggetti stessi, in analogia con quanto si osserva negli esperimenti.

Nell'ambito dello studio delle variazioni strutturali e conformazionali indotte dalla radiazione UV sul DNA, è stato effettuato un confronto tra la risposta fotochimica del DNA interagente con gli istoni (nei nucleosomi) e quella del DNA libero in soluzione. Misure di mobilità e di assorbimento hanno permesso di rivelare una debole amplificazione nella formazione di dimeri di pirimidina nel DNA strutturato in nucleosomi, mentre l'efficienza di produzione del (6-4)fotoaddotto sembra indipendente dalla presenza degli istoni. Misure di dicroismo circolare non permettono di individuare alcuna alterazione nella conformazio-

ne degli istoni; le proprietà di fluorescenza della tirosina vengono modificate dall'irraggiamento diretto degli istoni, ma non mostrano sensibili variazioni quando si irraggiano i nucleosomi. E' possibile un trasferimento di energia dagli istoni al DNA che potrebbe rendere conto del piccolo effetto di sensibilizzazione.

Nel corso dell'anno sono stati intrapresi studi per verificare se la conformazione del DNA può avere un ruolo nella distribuzione del danno (essenzialmente SSB) determinato dall'irraggiamento delle macromolecole con raggi X o γ .

Passando al settore della ricerca nel campo dei controlli elettronici per comunicazioni su fibra ottica occorre ricordare che il progetto STARNET prevede la progettazione e la realizzazione di un modello di rete metropolitana, che permetta l'interconnessione di singoli calcolatori capaci di gestire elevate velocità di input/output e/o reti locali collegate attraverso "bridges" progettati *ad hoc*.

L'esperimento prevede l'utilizzo di fibre ottiche come mezzo trasmissivo e la realizzazione in hardware e/o software, con l'aiuto di processori speciali, del protocollo base di comunicazione.

Nell'anno 1990 l'attività è stata orientata alla progettazione e realizzazione del controllore di stella e della stazione, utilizzando "gatearrays" programmabili. A tale scopo si è sviluppato uno studio sull'uso dei "gatearrays" e, in particolare, è stata realizzata una scheda di test per realizzazioni con "gatearray".

Nel campo della teoria microscopica della struttura nucleare, risultati rilevanti sono stati ottenuti, in particolare, nell'analisi teorica dei processi a grande momento trasferito, per la diffusione elettrone nucleo, effettuata sia in termini di confronto con le sezioni d'urto misurate sia analizzando la dipendenza dei dati sperimentali dalla variabile di scala y . In questo contesto è stata anche studiata la possibilità di osservare sperimentalmente l'effetto, previ-

sto dalla teoria fondamentale delle interazioni forti, chiamato trasparenza di colore. Per la diffusione inelastica di leptoni su nucleo sono stati effettuati calcoli della funzione di struttura inelastica per valori maggiori di uno della variabile di scala di Bjorken x ed è attualmente in corso lo studio dei cosiddetti "higher twists". E' stato completato il calcolo della funzione di Green della materia nucleare infinita ed è iniziata l'estensione al sistema di quattro nucleoni della teoria variazionale correlata, già applicata con successo ai sistemi a tre corpi.

L'attività di ricerca nell'analisi delle proprietà nucleari della materia condotta con sonde ad interazione elettromagnetica è continuata presso i Laboratori di Saclay (Francia) e di Frascati utilizzando rispettivamente i fasci di elettroni e fotoni. Sono state eseguite misure su nuclei di ^3He , ^4He , ^{12}C e ^{16}O . Le prospettive degli studi nel campo della fisica nucleare con sonde elettromagnetiche prevedono che le attività nel prossimo decennio si sviluppino presso nuovi laboratori, attualmente in costruzione (CEBAF a Newport News, Virginia, USA e ESRF a Grenoble, Francia). Una considerevole parte dell'attività è stata quindi dedicata allo studio di progetti strumentali di ampio respiro che proiettino le ricerche nel futuro decennio, rispettivamente i progetti MPS e Graal per le due facilities.

Il primo anno di funzionamento del LEP è stato dedicato allo studio dei modi e prodotti di decadimento del bosone Z^0 generato nel processo di annichilazione e^+e^- . I risultati della collaborazione DELPHI, basati sull'analisi di circa 138.000 decadimenti dello Z^0 , hanno dimostrato che esistono solamente tre famiglie di particelle fermioniche ed hanno fornito indipendenti e precisi controlli della validità del Modello Standard. Con nuove precisioni sono stati infatti misurati l'angolo di "mixing" elettrodebole, la massa dello Z^0 , le larghezze totali e parziali della risonanza Z^0 ed i suoi rapporti di decadimento. Da queste misure è stato dedotto anche l'intervallo di energia in cui ricercare il quark di tipo "top" non ancora identificato.

Le ricerche di particelle supersimmetriche hanno avuto esito negativo ma si sono ottenuti nuovi limiti di massa per i bosoni di Higgs neutri e carichi.

Lo studio dei decadimenti adronici di quarks pesanti prodotti dallo Z^0 ha confermato le predizioni base della QCD ed ha fornito una nuova misura della costante di accoppiamento forte all'energia di produzione dello Z^0 .

Pubblicazioni:

Babusci, D., Casano, L., D'Angelo, A., Picozza, P., Schaerf, C., Girolami, B. (1990). Project Graal: the scientific case. *Nuovo Cimento*, 103A (11).

Bacilieri, P., Caccia, B., Cardarelli, R., Ciaffoni, O., Coli, M., Di Pirro, G., Ferrer, M.L., Ghiselli, A., Martini, A., Medici, G., Mirabelli, G., Pace, E., Santonico, R., Trasatti, L., Valente, E., Valentini, S. (1990). STARNET, a high-speed fiber optical network for particle physics application. Conference on: "Advances detectors". Isola d'Elba (Italy), May 1989. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, 289: 610-613.

Benhar, O. (1990). High energy electron scattering by nuclear matter. 3. Convegno su: Problemi di fisica nucleare teorica. Cortona (Italy), 1989. In: *Perspectives on theoretical nuclear physics*. L. Bracci et al. (Eds). Pisa, ETS. p. 140-147.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1990). Correlated wave functions theory of the spectral function. In: *Condensed matter theories*. V.C. Aguillera Navarro (Ed.). New York, Plenum Press. Vol. 5, p. 17-25.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1990). Occupation probabilities and spectroscopic strengths in nuclear matter. *Phys Rev. C*, 41: R24-R27.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1990). Occupation probabilities and spectroscopic strengths in nuclear matter and Pb. In: *Electron scattering: Past and future*. 6. Amsterdam miniconference. Amsterdam (The Netherlands), 1989. Amsterdam, Nikhef-K. p. 209-218.

Bruschi, M., Campos, R.G., Pace, E. (1990). On a method for computing eigen values and eigenfunctions of linear differential operators. *Nuovo Cimento*, B105: 131-163.

Checchia, P., Gasparini, U., Mazzucato, M., Pinori, C., Rampazzo, R., Zumerle, G., Cabras, G., Nonni, M., Stanescu, C. (1990). A farm based on LAVC for DELPHI production. In: *Computing in high energy physics*. Proceedings. Santa Fé, New Mexico (USA). p. 427.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1990). Realistic microscopic approach to deep inelastic scattering of electrons off few-nucleon systems. *Phys. Rev. C*, 41: 1100-1114.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S., Simula S. (1990). Nucleon spectral function in complex nuclei and nuclear matter and inclusive quasielastic electron scattering. *Phys. Rev. C*, 41: R2474-R2478.

Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1990). Asymptotic scaling function and nucleon momentum distribution in few-body systems. *Nucl. Phys. A*, 508: 349c-354c.

Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1990). Nucleon momentum distribution in few-body systems and complex nuclei and asymptotic scaling function. In: *PANIC XII, MIT*. June, 25-29, 1990. p. I-69.

Del Giudice, P. (1990). A measure of the complexity of a rule from simulated annealing. In: *Parallel architectures and neural networks*. E. Caianiello (Ed.). Singapore, World Scientific Publications. p. 123-130.

DELPHI Collaboration. (1990). A comparison of jet production rates on the Z^0 resonance to perturbative QCD. *Phys. Lett.*, 247B: 167.

DELPHI Collaboration. (1990). Energy-energy correlations in hadronic final states from the Z^0 decays. *Phys. Lett.*, 252B: 149.

DELPHI Collaboration. (1990). Measurement of the partial width of the decay of the Z^0 into charm quark pairs. *Phys. Lett.*, 252B: 140.

DELPHI Collaboration. (1990). A precise measurement of the Z^0 resonance parameters through its hadronic decays. CERN, March 9, 1990. *Phys. Lett.*, 241B: 435.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for heavy charged scalars in Z^0 decays. CERN, March 9, 1990. *Phys. Lett.*, 241B: 449.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for light neutral Higgs particles produced in Z^0 decays. CERN, April 4, 1990. *Nucl. Phys. B*, 342: 1.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for pair production of neutral Higgs bosons in Z^0 decays. CERN, May 9, 1990. *Phys. Lett.*, 245B: 276.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for scalar quarks in Z^0 decays. CERN, June 8, 1990. *Phys. Lett.*, 247B: 148.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for leptons and gauginos in Z^0 decays. CERN, June 8, 1990. *Phys. Lett.*, 247B: 157.

DELPHI Collaboration. (1990). Search for t and b' quarks in hadronic decays of the Z^0 boson. CERN, April 6, 1990. *Phys. Lett.*, 242B: 536.

DELPHI Collaboration. (1990). Study of hadronic decays of the Z^0 boson. CERN, February 9, 1990. *Phys. Lett.*, 240B: 271.

DELPHI Collaboration. (1990). A study of intermittency in hadronic Z^0 decays. CERN, June 8, 1990. *Phys. Lett.*, 247B: 137.

DELPHI Collaboration. (1990). Study of the leptonic decays of the Z^0 boson. CERN, March 9, 1990. *Phys. Lett.*, 241B: 425.

Frankfurt, L.L., Strikman M.I., Liuti, S. (1990). Evidence for enhancement of gluon and valence quark distributions in nuclei from hard lepton-nucleus processes. *Phys. Rev. Lett.*, 65 (14): 1725-1728.

Gozzi, D., Cignini, P.L., Petrucci, L., Tomellini, M., De Maria, G., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M. (1990). Evidences for associated heat generation and nuclear products release in palladium heavy-water electrolysis. *Nuovo Cimento*, 103A: 143-154.

Stanescu, C. (1990). High performance interactive graphics for shower reconstruction in HPC. In: *Computing in high energy physics*. Proceedings. Santa Fé, New Mexico (USA). p. 472.

Tabet, E., Tenenbaum, A. (1990). Displacement flow and deuteron drag in a metal: a path towards cold fusion. In: *Understanding cold fusion phenomena*. Conference proceedings. R.A. Ricci, E. Sindoni, F. De Marco (Eds). Bologna, SIF. Vol. 24, p. 175-183.

Tabet, E. Tenenbaum, A. (1990). A dynamical model for cold fusion in deuterated palladium. *Fusion Technol.*, 18: 143-146.

**Istituto
SUPERIORE
di SANITA'**

AMBIENTE

Tabet, E., Tenenbaum, A. (1990). Nuclear reactions from lattice collapse in a cold fusion model. *Phys. Lett. A*, 144 (6/7): 301-305.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PROGETTO FARMACI

Coordinatore: Hanna MICHALEK

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

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

**Coordinatore:
Hanna Michalek**

Le ricerche eseguite hanno contribuito all'approfondimento delle conoscenze sia nel campo dei modelli sperimentali di demenze senili sia in quello delle modificazioni neurochimiche, nonché risposte farmacologiche ai composti che agiscono sulla neurotrasmissione, negli animali nel corso dell'invecchiamento.

E' stato messo in evidenza che le lesioni del nucleo basale magnocellulare nel ratto (modello di demenza) causano una riduzione dei terminali sinaptici delle fibre muscolari dell'ippocampo; tali alterazioni regrediscono in seguito al trattamento prolungato con il farmaco nootropo colina alfoscerato.

Sono stati valutati gli effetti dei composti ad azione anticolinesterasica (eptilfisostigmina) su alcuni parametri neurofisiologici (EEG computerizzata, potenziali evocati visivi) nel topino e nel coniglio. E' stata inoltre dimostrata una correlazione tra il ripristino dell'attività EEG ad alta frequenza e quello della capacità di apprendimento dei topini sottoposti ai traumi cranici (modello di demenza) in seguito al trattamento con sostanze ad attività ormonale quale per esempio "thyrotropin releasing factor".

Gli studi biochimici sulla neurotrasmissione colinergica nei ratti nel corso dell'invecchiamento (di 6 e 12 mesi) hanno messo in evidenza una modificazione delle forme molecolari dell'acetilcolinesterasi corticale che indica probabilmente un danno a carico dei meccanismi muscarinici presinaptici.

E' stato inoltre dimostrato che il trattamento prolungato con un composto ad azione anticolinesterasica (DFP) nei ratti vecchi (24 mesi) causa modificazioni recettoriali dei sistemi colinergici (muscarinici) notevolmente diverse da quelle dei ratti giovani (3 mesi); le risposte recettoriali nella corteccia cerebrale differiscono da quelle nel sistema nervoso autonomo. La riduzione della densità dei recettori muscarinici M1 corticali nei ratti giovani è accompagnata dalla diminuita efficienza dei meccanismi post-recettoria-

li, misurati come accumulo di fosfoinositolo stimolato da un agonista colinergico.

Sono stati valutati gli effetti elettroencefalografici e sedativi di alcuni composti attivi sul recettore delle benzodiazepine (clonazepam, diazepam, flunitrazepam, zolpidem) in quattro ceppi di ratti (Sprague-Dawley, Brown-Norway, Wistar Kyoto e spontaneamente ipertesi) di età di 3, 6 e 12 mesi. Sono state dimostrate differenze nella sensibilità ai farmaci tra i ratti appartenenti ai vari ceppi ed età.

Pubblicazioni:

Ciriaco, E., Bronzetti, E., Caporali, M.G., Germanà, G.P., Niglio T., Ricci, A., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1990). Aspetti ultrastrutturali del giro dentato dell'ippocampo in ratti con lesioni del nucleo basale magnocellulare. *Le Basi Razionali della Terapia*, 20 (3): 47-52.

Meneguz, A., Michalek, H. (1990). Effect of diisopropyl fluorophosphate on hepatic microsomal systems in two strains of rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 44: 924-931.

Michalek, H., Fortuna, S., Volpe, M.T., Pintor, A. (1990). Age-related differences in the recovery rate of brain cholinesterases, choline acetyltransferase and muscarinic acetylcholine receptor sites after a subacute intoxication of rats with the anticholinesterase agent, isofluorophate. *Acta Neurobiol. Exp.*, 50: 143-155.

Michalek, H., Pintor, A. (1990). Exposure to neurotoxins throughout the life span: animal models for linking neurochemical effects to behavioral consequences. In: *Behavioral measures of neurotoxicity*. R.W. Russell, P. Ebert Flattau, A.M. Pope (Eds). Washington D.C., National Academy Press. p. 101-123.

Michalek, H., Pintor, A., Fortuna, S. (1990). Responsiveness of brain muscarinic acetylcholine receptors in aged rats. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (1): 61-68.

Niglio, T., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A., Ricci, A., Amenta, F. (1990). Absence of right-left asymmetries in the rat hippocampus as demonstrated by Timm-staining. *Acta Anatom.*, 139: 283-286.

Niglio, T., Scotti De Carolis, A., Caporali, M.G., Ricci, A., Amenta, F. (1990). Effetto di lesioni del nucleo basale magnocellulare sul sistema delle fibre muscolari dell'ippocampo di ratto. *Le Basi Razionali della Terapia*, 20 (3): 39-45.

Pintor, A., Fortuna, S., De Angelis, S., Michalek, H. (1990). Impaired recovery of brain muscarinic receptor sites following an adaptive down-regulation induced by repeated administration of diisopropyl fluorophosphate in aged rats. *Life Sci.*, 46: 1027-1036.

Scotti De Carolis, A., Caporali, M.G., Niglio, T., Ricci, A., Amenta, F. (1990). Quantitative histochemistry of Timm-staining in the right and left rat hippocampus: lack of right-left asymmetries. *Acta Histochem. Cytochem.*, 23 (2): 189-194.

Volpe, M.T., Bisso, G.M., Michalek, H. (1990). *In vivo* and *in vitro* effects of diisopropyl fluorophosphate and paraoxon on individual molecular forms of rat brain acetylcholinesterase. *Neurochem. Res.*, 15: 975-979.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

**Sottoprogetto 2:
Farmacologia previsionale.
Studio di sostanze attive
sui sistemi recettoriali
a livello di vari organi
e sistemi**

**Coordinatore:
Marino Massotti**

Gli studi effettuati nelle varie linee di ricerca hanno dato alcuni contributi all'approfondimento delle conoscenze sulle interazioni fra differenti neurotrasmettitori e loro recettori in determinati modelli sperimentali utilizzati in farmacologia.

Negli studi sulla modulazione dei fenomeni epilettiformi, di una certa rilevanza appaiono: 1) l'osservazione dell'effetto antagonista di due prodotti di degradazione della beta-endorfina (ma non della stessa beta-endorfina) sull'attività epilettogena indotta dal "corticotropin-releasing-factor" (CRF) nel coniglio; 2) la definizione del ruolo secondario rivestito dall'ippocampo del ratto nell'effetto anticonvulsivante degli antagonisti del recettore per gli aminoacidi eccitatori. Sono stati inoltre chiariti: 1) alcuni aspetti dell'interazione fra calcio-antagonisti e anestetico-dissociativi a livello del complesso recettoriale comprendente i siti di legame per l'NMDA; 2) l'interazione fra sistema adenosinergico e calcio-antagonisti nella modulazione delle convulsioni da pentilentetrazolo nel ratto; 3) la differente influenza della clonidina sugli effetti psicomimetici (antagonismo) ed anestetico-dissociativi (potenziamento) indotti da fenciclidina e ketamina nel ratto; 4) l'effetto inibitorio del desametasone sulle convulsioni da morfina nel coniglio.

Per ciò che concerne gli studi sulla modulazione delle risposte a stimoli nocicettivi è stato dimostrato l'antagonismo del desametasone nei riguardi dell'effetto antinocicettivo della morfina nel topo. Inoltre, è stato dimostrato il coinvolgimento dei recettori mu e kappa oppioidi, ma non dei sigma e delta, presenti nell' "area tempestas" di ratto nel modulare le risposte agli stimoli nocicettivi di natura termica.

Studi di interazione farmacologica con composti attivi sul recettore per il GABA hanno dimostrato il possibile coinvolgimento dei vari sottotipi di recettori GABA-A e GABA-B nell'effetto dei farmaci GABA-agonisti. In par-

ticolare, è stato osservato che il differente effetto di clonazepam e diazepam è riferibile alla capacità dei due composti di attivare siti di legame per le benzodiazepine presenti su distinti tipi di recettore GABA-A. Inoltre è stato osservato il coinvolgimento del recettore "periferico" delle benzodiazepine nella modulazione delle risposte di broncocostrizione da istamina e carbacolo.

Studi di farmacologia cardiovascolare sono stati rivolti a valutare i fattori coinvolti nell'insorgenza di spasmi precoci nelle vene safene umane, utilizzate per i by-pass coronarici. Di una certa rilevanza clinica è l'osservazione dell'effetto inducente gli spasmi da parte di alcune soluzioni cardioplegiche e di farmaci utilizzati in periodo perioperatorio (catecolamine ed anestetici locali). Un ultimo studio ha evidenziato che l'ipocapnia provoca una variazione nel metabolismo dell'acido arachidonico con riduzione della biosintesi di trombossano A₂.

Pubblicazioni:

Bedetti, C., Argiolas, L., Del Basso, P. (1990). Thromboxane generation and pulmonary reactivity to arachidonic acid in heart-lung preparation of guinea-pig: modulation by PCO₂. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids*, 40: 243-248.

Chiavarelli, M., Chiavarelli, R., Fabi, F., Stati, T., Del Basso, P. (1990). Vascular effects of lignocaine after coronary artery surgery. *Lancet*, 335: 1101-1102.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Chiavarelli, R., Del Basso, P. (1990). Adrenergic drugs after coronary surgery. Experimental study on isolated coronary arteries and saphenous veins. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 12 (1): 44-50.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Del Basso, P. (1990). Effects of general anesthetics on rat aorta *in vitro*. *Eur. J. Pharmacol.*, 183 (4): 1289.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Stati, T., Chiavarelli, R., Del Basso, P. (1990). Effetti delle soluzioni cardioplegiche e dei loro componenti sulla reattività *in vitro* delle vene safene umane. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 12 (3): 187-188.

Del Basso, P., Argiolas, L. (1990). Effects of CO₂ on the pulmonary actions of arachidonic acid and U-46619 in heart-lung preparation of guinea pig perfused with a suspension of erythrocytes. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 159.

Del Basso, P., Fabi, F. (1990). Vasodilator responses of the bovine coronary artery to transmural nerve stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 183 (4): 1259-1260.

De Luca, C., Massotti, M. (1990). Phaclofen antagonizes the antinociceptive but not the sedative effects of (-)-baclofen. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 14: 597-607.

Diana, G., Massotti, M. (1990). Effects of single and repeated treatment with diazepam, clonazepam and Ro 5-4864 on benzodiazepine peripheral binding sites in the rat cerebral cortex. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 173.

Fabi, F., Del Basso, P. (1990). Contractile responses to transmural nerve stimulation in the rabbit femoral artery: functional role of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 181.

Fabi, F., Grassitelli, P., Del Basso, P., Macri, A. (1990). Verifica della presenza di agonisti beta adrenergici nei mangimi. Proposta di metodo biologico. *Sel. Vet.*, 31 (3): 293-299.

Frank, C., Sagratella, S., Zeng, Y.C., Scotti De Carolis, A. (1990). Depressant effects of U-54494H, an anticonvulsant related to kappa opioids, on rat hippocampal slices. *Eur. J. Neurosci.*, 183: 4150.

Guidotti, A., Antonacci, M.D., Giusti, P., Massotti, M., Memo, M., Schlichting, J.L. (1990). The differences in the pharmacological profiles of various benzodiazepine recognition site ligands may be associated with GABA-A receptor structural diversity. In: *GABA and benzodiazepine receptor subtypes*. G. Biggio, E. Costa (Eds). New York, Raven Press. p. 73-88.

Loizzo, A., Pieretti, S., Di Giannuario, A., Capasso, A. (1990). Dexamethasone prevents morphine induced seizures in the rabbit. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 272.

Loizzo, A., Pieretti, S., Di Giannuario, A., Luzi, M., Ortolani, E. (1990). Effects of beta-endorphin and its cleavage products on the epileptiform pattern induced by corticotropin releasing factor in the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.*, 183: 974-975.

Marano, G., Massotti, M., Spagnolo, A., Carpi, A. (1990). Enhancement of pharmacologically-induced bronchoconstriction by Ro 5-4864. *Eur. J. Pharmacol.*, 179: 237-240.

Massotti, M., De Luca, C. (1990). EEG effects of several benzodiazepine receptor agonists after short-term administration in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 183: 1972.

Massotti, M., De Medici, D., De Luca, C. (1990). Relative efficacies of benzodiazepine receptor agonists in affecting red nucleus electrical activity in rabbits. *Psychopharmacology*, 102: 479-484.

Massotti, M., Mele, L., De Luca, C. (1990). Involvement of the "peripheral" benzodiazepine receptor type (omega 3) in the tolerance to the electroencephalographic effects of benzodiazepines in rats: comparison of diazepam and clonazepam. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35: 933-936.

Ortolani, E., Di Giannuario, A., Nerozzi, D., Zapponi, G.A., Loizzo, A. (1990). Some endorphin derivatives and hydrocortisone prevent EEG limbic seizures induced by corticotropin releasing factor in rabbits. *Epilepsia*, 31: 702-707.

Pieretti, S., Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Sorrentino, L. (1990). Central interaction between dexamethasone and morphine effects in animals. *Eur. J. Pharmacol.*, 183: 973.

Pieretti, S., Capasso, A., Di Giannuario, A., Sorrentino, L. (1990). Central interference induced by glucocorticoids on morphine analgesia in mice. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 399.

Pieretti, S., Ortolani, E., Di Giannuario, A., Loizzo, A. (1990). Effects of endorphin derivatives on the EEG alterations induced by corticotropin releasing factor in the rabbit hippocampus. *Pharmacol. Res.*, 22 (5): 627-633.

Popoli, P., Benedetti, M., Scotti De Carolis, A. (1990). Influence of DHP ligands on PCP-induced effects in rats. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl.1): 7-8.

Popoli, P., Benedetti, M., Scotti De Carolis, A. (1990). Influence of nimodipine and diltiazem, alone and in combination, on phencyclidine-induced effects in rats. An EEG and behavioural study. *Eur. J. Pharmacol.*, 191: 141-148.

Popoli, P., Benedetti, M., Scotti De Carolis, A. (1990). Nimodipine and diltiazem potentiate PCP-induced effects in rats: an EEG and behavioural study. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 410.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1990). Evidence of the involvement of D-1 dopamine receptors in PCP-induced stereotypy and ataxia in rabbits. *Pharmacol. Res.*, 22: 197-205.

Popoli, P., Pèzzola, A., Scotti De Carolis, A. (1990). An EEG and behavioural study on the interactions of clonidine with phencyclidine and ketamine in rats. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 14: 237-247.

Popoli, P., Pèzzola, A., Scotti De Carolis, A. (1990). Possible involvement of the adenosinergic system in flunarizine anticonvulsant activity in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 306 (1/2): 45-56.

Popoli, P., Sagratella, S., Pèzzola, A., Scotti De Carolis, A. (1990). Interactions between haloperidol and PCP/sigma receptor agonists: an EEG and behavioural study in rats. *Neurosci. Lett.*, 39 (Suppl.): S-176.

Popoli, P., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1990). The adenosine system and epileptic phenomena. *Pharmacol. (Life Sci. Adv.)*, 9: 121-126.

Sagratella, S., Frank, C., Proietti, M.L., Trampus, M., Scotti De Carolis, A. (1990). Epileptogenic properties of enkephalins and enkephalinase inhibitors in rat hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 116: 1165.

Sagratella, S., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1990). Effects of calcium antagonists and calcium concentration changes on the CA1 paired pulse inhibition in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.*, 39 (Suppl.): S-190.

Sagratella, S., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1990). Effects of dextromethorphan on CA1 population spikes in hippocampal slices of rats. *Neurochem. Int.*, 16 (Suppl. 1): P-119.

Sagratella, S., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1990). Inhibitory influence of excitatory amino acid antagonists on penicillin-induced epileptiform bursting in rat hippocampal slices. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35: 999-1001.

Sagratella, S., Popoli, P., Scotti De Carolis, A. (1990). Adenosine and seizures. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 439.

Sagratella, S., Proietti, M.L., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1990). High calcium solutions prevent the depressant effects of aminoglycoside antibiotics on central synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Gen. Pharmacol.*, 21 (5): 635-638.

Sagratella, S., Proietti, M.L., Scotti De Carolis, A. (1990). Effects of aminoglycoside antibiotics on the synaptic activity of rat hippocampal pyramidal cells. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 440.

Sagratella, S., Zeng, Y.C., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1990). Analysis of the central effects of morphinan drugs. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 2): 441.

Scotti De Carolis, A., Popoli, P., Caporali, M.G. (1990). Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced behaviour in rabbits: evidence for involvement of D-1 dopamine receptors. *Eur. J. Neurosci.*, 3 (Suppl.): 4319.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

**Sottoprogetto 3:
Struttura, attività
dei farmaci**

**Coordinatore:
Maurizio Cignitti**

Pubblicazioni:

Sono progrediti gli studi tendenti a simulare l'interazione tra farmaco e sito recettoriale cationico.

In particolare è stata studiata l'associazione della acetamidossima con ioni H^+ , Li^+ . I dati ottenuti permettono di formulare ipotesi sulle dimensioni ottimali del sito recettoriale cationico interagente con la base.

Le ricerche inerenti lo studio della sintesi ad attività psicotropa hanno permesso di stabilire quale sia la configurazione assoluta attiva di analgesici-neurolettici chirali sia a livello di recettori oppioidi μ che dopaminici D2.

Anche nel campo della fenciclidina è stato possibile stabilire la configurazione assoluta attiva verso i recettori fenciclidinici mediante risoluzione degli antipodi ottici della *cis* e *trans* 2-metil fenciclidina e studio farmacologico *in vitro* ed *in vivo*.

Sono stati sintetizzati nuovi derivati beta-carbolinici dei quali è stata determinata la IC_{50} su omogenati di corteccia cerebrale.

Sono stati preparati anche alcuni derivati fluorurati e iodurati come modelli di molecole utilizzabili in diagnostica avanzata (NMR per immagini, scintigrafia).

Del Giudice, M.R., Gatta, F., Settimj, G. (1990). New tetracyclic compounds containing the beta-carboline moiety. *J. Heterocycl. Chem.*, 27: 967-973.

La Manna, G., Cignitti, M. (1990). Cationic structures of acetamidoxime: theoretical analysis of H^+ and Li^+ complexes. *J. Mol. Struct. Theochem.*, 210: 161-168.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

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

**Coordinatore:
Elena Ciranni**

Sono proseguiti gli studi sulla formulazione farmaceutica in relazione alla qualità ed azione del medicamento. In particolare è stata studiata l'influenza di alcuni parametri della formulazione sulle corrispondenti proprietà biofarmaceutiche della stessa. Tali ricerche, applicate ad equivalenti farmaceutici, hanno evidenziato in prodotti contenenti cimetidina alcune differenze di comportamento significative ai fini della loro bioequivalenza.

Studi sulle forme farmaceutiche orali a rilascio controllato hanno portato alla elaborazione di linee guida per la loro definizione e classificazione, nonché per quanto concerne l'analisi del profilo di rilascio del principio attivo dalla corrispondente forma farmaceutica.

Sono proseguite inoltre le indagini sui gas ad uso terapeutico. Esse hanno dato luogo alla elaborazione di norme tecniche (D.D.M.M.) finalizzate sia alla definizione della loro qualità che alla garanzia della loro sicurezza d'impiego per quanto concerne i contenitori ed i sistemi di erogazione.

Le ricerche sui livelli di qualità di materie prime di interesse farmaceutico hanno portato all'individuazione delle principali impurezze nel 9-alfafluoroprednisolone acetato e nel triamcinolone acetone, due corticosteroidi interessanti non solo per il diretto impiego come farmaci, ma anche come intermedi nella sintesi di altri importanti corticosteroidi.

Nell'ambito degli studi di metodologie di analisi farmaceutica, si sottolinea l'applicazione dell'elettroforesi capillare per il dosaggio della loxiglumide, nonché l'utilizzazione delle tecniche HPLC-DAD, spettrofotometria e spettrofotometria derivata UV per la determinazione di nuovi antibatterici appartenenti alla classe dei fluorochinoloni e per la valutazione delle corrispondenti impurezze. Inoltre è stata ottimizzata la separazione di miscele racemiche di beta-bloccanti (aminoalcoli), opportunamente derivatizzati,

mediante una fase stazionaria chirale ottenuta legando covalentemente alla silice un derivato del trans-1,2-diamino cicloesano.

Infine sono continuati gli studi finalizzati alla messa a punto di metodi analitici per identificare e dosare nei prodotti cosmetici (in particolare nei filtri solari) le sostanze di interesse sanitario, riportate negli allegati II, III, IV e V della Legge 713/86.

Pubblicazioni:

Fanali, S., Nardi, A., Quaglia, M.G., Farina, A. (1990). Determination of Loxiglumide in pharmaceutical preparations by using capillary zone electrophoresis. *Il Farmaco*, 45 (6): 703-706.

Gagliardi, L., Amato, A., Turchetto, L., Bartolomei, M. (1990). Identificazione e dosaggio di alcuni conservanti nei prodotti cosmetici per HPLC-RP. *Cosmesi Dermatol.*, 4 (31): 73-87.

Gagliardi, L., Amato, A., Turchetto, L., Cavazzutti, G., Tonelli, D. (1990). HPLC determination of the sun-screen agent Uvinul T-150 in cosmetic products using diode-array detection. *Anal. Lett.*, 23 (11): 2123-2133.

Gagliardi, L., Bartolomei, M. (1990). Identificazione e dosaggio del minoxidil e dell'acido trans-retinoico in preparazioni per uso topico. *Cosmesi Dermatol.*, 35: 39-47.

Gagliardi, L., Cavazzutti, G., Turchetto, L., Manna, F., Tonelli, D. (1990). Determination of preservatives in cosmetic products by RP-HPLC. *J. Chromatogr.*, 508: 252-258.

Gagliardi, L., Turchetto, L., Amato, L., Bartolomei, M., Netti, E., Bellucci, L., Spadafina, L., Iannuzzi, L. (1990). Rapporto sui cosmetici n. 2. Analisi chimico-microbiologiche su una classe di cosmetici: i deodoranti e antitraspiranti. *Boll. Chim. Ig.*, 41: 423-439.

Gagliardi, L., Turchetto, L., Amato, A., Netti, R., Taddei, F., Spadafina, L., Iannuzzi, L. (1990). Rapporto sui cosmetici n. 1. Analisi chimico-microbiologiche su una classe di cosmetici: gli shampoo. *Boll. Chim. Ig.*, 41: 9-31.

Gagliardi, L., Turchetto, L., Amato, A., Tonelli, D. (1990). Determination of climbazol in shampoos by L.C. *Anal. Chim. Acta*, 235: 465-468.

Gagliardi, L., Turchetto, L., Bartolomei, M., Ambroso, M., Netti, R., Sangermano, P. (1990). Identificazione dei coloranti in alcuni prodotti cosmetici. *Boll. Chim. Ig.*, 41: 537-553.

Quaglia, M.G., Farina, A., Melchiorre, P., Bossu, E., Pagella, P. (1990). The analytical profile of rufloxacin, a new fluoroquinolone by reserved-phase high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 8: 1075-1078.

Uberti, E., Martinelli, E.M., Pifferi, G., Gagliardi, L. (1990). HPLC analysis of n-docosyl ferulate in *Pygeum Africanum* extracts and pharmaceuticals formulations. *Fitoterapia*, 61 (4): 341-347.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

**Sottoprogetto 5:
Abuso di droga
e tossicodipendenze**

**Coordinatore:
Ustik Avico**

Le attività di ricerca svolte nell'ambito del sottoprogetto sono caratterizzate da una spiccata finalizzazione che conduce quasi sempre a prodotti trasferibili per interventi nel campo o adatti a definire normative.

Risultati particolarmente significativi sotto questo punto di vista si sono ottenuti mediante la tecnica detta "snow ball technique" che, secondo un protocollo adattato all'area europea, è risultata proficua per definire per la prima volta pattern d'uso e caratteristiche personologiche, culturali, professionali, lavorative, economiche dei consumatori di cocaina dell'area romana.

Questi risultati sono i primi prodotti in ambito europeo e costituiscono un esplicito riferimento per le ricerche che saranno avviate dal sottogruppo "Multi-city study" del Gruppo Pompidou.

Sulla base di prove *in vivo* nell'uomo sono state definite le condizioni di praticabilità e affidabilità per l'individuazione degli strumenti e delle procedure per l'accertamento dello stato di ebbrezza dei conducenti di autoveicoli ai sensi della Legge 111/1988 e relativi DD.MM. attuativi.

La somministrazione di morfina a topi resi dipendenti non ha prodotto effetti additivi o sinergici sulla immunotossicità dell'AZT nei riguardi di molte funzioni della fisiologia immunitaria.

Pubblicazioni:

Dell'Utri, A., Jozzelli, P., Landini, A., Santoni, G. (1990). Preparazioni antalgiche per il cancro terminale. Sette monografie a base di morfina, codeina, ossicodone, paracetamolo. *Pro Pharmacopoea*, 2 (4): 37-39.

Macchia, T., Mancinelli, R., Bartolomucci, G., Avico, U. (1990). Cocaine misure in selected areas: Rome. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 189-196.

Pacifici, R., Di Carlo, S., Nyazema, N., Pichini, S., Zuccaro, P. (1990). Immunoconsequences of zidovudine (AZT) treatment in morphine and methadone dependent mice. *Pharmacol. Res.*, 22 (2): 369.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

FARMACI

**Sottoprogetto 6:
Sviluppo di farmaci
per malattie orfane
e tropicali dalla
medicina tradizionale
e per sintesi**

**Coordinatore:
Corrado Galeffi**

Nell'ambito della linea di ricerca sullo sviluppo di farmaci da piante della medicina tradizionale, tenendo conto dei positivi risultati ottenuti in precedenza con la *Hypoxis obtusa* e *Hypoxis nyasica* (isolamento dell'ipoxoside e nyasoside, poi brevettati come citotossici), si è ampliato lo studio ad altre piante della stessa famiglia (*Hypoxidaceae*): si è così isolato dalla *Hypoxis interjecta* e *H. multiceps* del Sud Africa un nuovo diglucoside norlignanico, il 2(p-idrossicinnamoil-2-beta-glucosil)-4"-beta-glucosilnyasicolo, dalla *H. angustifolia* (Zimbabwe) l'aglicone del nyasoside, lo (Z)-1,3-bis-(4-idrossifenil)-1,4-pentadiene, e dalla *Curculigo recurvata* (Zaire), un nuovo glucoside derivato del nyasicoside. Le nuove sostanze sono all'esame del NCI per l'attività anticancro e anti-AIDS.

Dalla *Cassinopsis madagascariensis* (Madagascar), utilizzata come antimalarico nella medicina locale, è stato isolato, oltre la cassinopina, un nuovo iridoide, la 7-cafeoilloganina, mentre dalla *Ochna pulchra* dello Zimbabwe, utilizzata come antiparassitario, un nuovo biantrone, il trans 2,2'-digeranilossi-7,7'-dimetil-4,4',5,5'-tetraidrossi-9,9'-biantrone. Dalla *Strychnos mostueoides* (Madagascar) sono infine stati isolati otto alcaloidi indolici, dei quali due nuovi, la malagascina e la malagascina attualmente all'esame sul SNC.

Nell'ambito della linea di ricerca sui nuovi composti per la chemioterapia dell'idatidosi, è stato preparato il metil-5-(2,5-dioxobenzoil)-1H-benzimidazol-2-il-carbammato, la cui attività antiechinococcotica sarà oggetto di studio su topi infettati con uova di *Hymenolepis nana* e posta a confronto con quella del mebendazolo. Prove preliminari, effettuate su composti preparati in precedenza, hanno evidenziato una certa attività nei composti metil-5-(2,5-dime-tossibenzoil)-1H-benzimidazol-2-il-carbammato e metil-[6-ammino-(9H-purin-8-il)]-carbammato.

Per quanto riguarda la linea di ricerca sulla chemioterapia della tripanosomiasi e leishmaniosi, dopo i soddisfa-

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

FARMACI

centi risultati ottenuti nel trattamento di topini infettati da *Leishmania infantum* con alcuni 1-diidrossipropil-derivati dell'allopurinolo e dell'amminopurinolo, è stata sintetizzata una serie di composti pirazolo-pirimidinici contenenti diverse catene di idrossialchiliche nelle posizioni 1, 2 e 3 dell'anello del pirazolo. E' stata studiata anche l'attività antileishmania di composti che presentano un gruppo idrazinico al posto di quello amminico dell'amminopurinolo, dei derivati ottenuti dalla ciclizzazione di questi ultimi per reazione con trietilortoformiato e dei derivati 4,6-diamminici della pirazolopirimidina.

Pubblicazioni:

Casinovi, C.G. (1990). Nuovi farmaci per malattie rare. *Rend. Sci. Accad. Naz. Sci.*, 40 (14): 187-190.

Fernandez Villamil, S., Dubin, M., Galeffi, C., Stoppani, A.O.M. (1990). Effects of mansonones on lipid peroxidation, P-450 monooxygenase activity and superoxide anion generation by rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 40: 2343-2351.

Galeffi, C. (1990). Medicina tradizionale e farmaci orfani. Sanità militare e farmaci orfani. *Rend. Accad. Naz. Sci.*, 40 (14): 217-222.

Galeffi, C., Federici, E., Msonthi, J.D., Marini-Bettolo, G.B., Nicoletti, M. (1990). New xanthones from *Ectadiopsis oblongifolia* and *Securidaca longipedunculata*. *Fitoterapia*, 61: 79-81.

Gatta, F., Perotti, F., Gradoni, L., Gramiccia, M., Orsini, S., Palazzo, G., Rossi, V. (1990). Synthesis of some 1-(dihydroxypropyl)pyrazolo[3,4-d]-pyrimidines and *in vivo* evaluation of their antileishmanial and antitrypanosomal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 25: 419-424.

Iorio, M.A., Gatta, F. (1990). Gli enzimi essenziali dei parassiti quale potenziale bersaglio nella chemioterapia antiparassitaria. *Rend. Accad. Naz. Sci.*, 40 (14): 197-208.

Nyandat, E., Hassanali, A., De Vicente, Y., Multari, G., Galeffi, C. (1990). The 7.7"beta-diglucoside of (2S, 3R)-chamaejasmin from *Ormocarpum kirkii*. *Phytochemistry*, 29: 2361-2364.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

FARMACI

Rasoanaivo, P., Ratsimamanga-Urveg, S., Messina, I., De Vicente, Y., Galeffi, C. (1990). Cassinopin, a kaempferol trihamnoside from *Cassinopsis madagascariensis*. *Phytochemistry*, 29: 2040-2043.

Settimj, G. (1990). Farmaci per malattie orfane: chemioterapia dell'idatidosi. *Rend. Accad. Naz. Sci.*, 40 (14): 209-215.

Sibanda, S., Ntabeni, O., Nicoletti, M., Galeffi, C. (1990). Nyasol and 1,3(5)-diphenyl-1-pentene related glycosides from *Hypoxis angustifolia*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 18: 481-483.

Sibanda, S., Nyanyira, C., Nicoletti, M., Galeffi, C. (1990). Ochnabianthrone, a trans 9.9'-bianthrone from *Ochna pulchra*. *Phytochemistry*, 29: 3974-3976.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

FARMACI

**Sottoprogetto 7:
Farmacocinetica**

**Coordinatore:
Piergiorgio Zuccaro**

Pubblicazioni:

Nell'ambito delle ricerche sui farmaci dopaminergici centrali è proseguito lo studio dell'L-Dopa, dalla Metil-Dopa e dei suoi metaboliti nei diversi aspetti: a) elaborazione di un metodo HPLC per il dosaggio in plasma e urine; b) monitoraggio terapeutico di pazienti parkinsoniani trattati con infusione continua con diverse modalità di assunzione; c) studio delle interazioni farmacocinetiche in conigli e ratti in seguito alla somministrazione di armina e L-Dopa.

Sono state inoltre messe a punto metodiche sia in frammentografia di massa che in HPLC sull'isosorbide-5-mononitrato e sul naltrexone, che permettono studi clinici in pazienti con insufficienza coronarica e controllo della biodisponibilità sulle diverse preparazioni farmaceutiche.

Belliardo, F., Chiantore, O., Berek, D., Novak, I., Lucarelli, C. (1990). Development and use of carbon adsorbent in LC separation of isomers. *J. Chromatogr.*, 506: 371-377.

Lucarelli, C., Betto, P., Ricciarello, G., Giambenedetti, M., Stocchi, F., Corradini, C., Belliardo, F. (1990). Simultaneous measurement of L-DOPA, its metabolites and carbidopa in plasma of Parkinsonian patients by improved sample pretreatment and HPLC determination. *J. Chromatogr.*, 511: 167-176.

Marzo, A., Quadro, G., Treffner, E., Ripamonti, M., Meroni, G., Lucarelli, C. (1990). High-pressure liquid chromatographic evaluation of cyclic paracetamol acetylsalicylate and its active metabolites with results of a comparative pharmacokinetic investigation in the rat. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 40 (7): 813-817.

Marzo, A., Reiner, A., Monti, N., Ripamonti, M., Lucarelli, C. (1990). Evaluation of Ibuprofen dimethyl aminoethanol octyl bromide and related metabolites in biological samples. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 40 (5): 614-617.

Meneguz, A., Betto, P., Ricciarello, G. (1990). Pharmacokinetics of Levodopa: effects on harmine administration in rats and rabbits. *Pharmacol. Res.*, 22 (Suppl. 1): 9-10.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

FARMACI

Pini, L.A., Sternieri, E., Betto, P., Ricciarello, S., Zuccaro, P., Pacifici, R., Pichini, S. (1990). Bioavailability of different naltrexone formulations performed by a new electrochemical chromatographic method. *Pharmacol. Res. Commun.*, 22 (2): 400.

Zuccaro, P., Giardina, M., Paris, L., Pacifici, R., Pichini, S., Sideri, G. (1990). TDM of antiepileptics in drug refractory patients. *Quim. Clin.*, 9 (4): 368.

Zuccaro, P., Zuccaro, S.M., Pacifici, R., Pichini, S., Boniforti, L. (1990). Determination of isosorbide-5-mononitrate in human serum by gas chromatography mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, 525: 447-453.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PROGETTO PATOLOGIA INFETTIVA

Coordinatore: Gianfranco DONELLI

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

Sottoprogetto 1:
Biologia
e genetica molecolare

Coordinatore:
Giovanni Battista Rossi

E' stata studiata la relazione fra i "markers" di replicazione dell'HBV e l'espressione delle proteine di superficie pre-S. In conclusione, l'espressione degli antigeni pre-S nei sieri trovati HBV DNA negativi con la spot-ibridazione può essere considerata un indice di replicazione virale, anche se bassa. Questi dati suggeriscono che l'attivazione di c-onc e la conseguente modificazione delle caratteristiche di crescita, con o senza un effetto cooperativo di sequenze di HBV integrate, possono giocare un ruolo nella carcinogenesi epatica.

Lo studio dei meccanismi molecolari responsabili dei polimorfismi di dimensione dei cromosomi di plasmodio è proseguito con l'identificazione in *Plasmodium berghei* di una struttura ripetitiva subtelomerica contenente sequenze telomeriche regolarmente spaziate. Si è potuto dimostrare un ruolo di questi telomeri interni in meccanismi di ricombinazione sito-specifica tra cromosomi non omologhi.

Sono stati affrontati i seguenti problemi: 1) neurotossicità della proteina gp 120 dell'involucro dell'HIV su colture purificate di interneuroni cerebellari di ratto; 2) alterazioni indotte dalla proteina gp 120 su astrociti di ratto in coltura; 3) allestimento di colture gliali dal sistema nervoso centrale di embrioni umani.

E' stato proseguito lo studio dell'immunogenicità e dell'attività protettiva della ribonucleoproteina (RNP) del virus della rabbia. E' stata dimostrata la capacità della RNP di conferire un'efficace protezione nelle scimmie nei confronti di una infezione letale con virus della rabbia. Di fondamentale importanza è il rilievo che gli animali sono risultati protetti anche in assenza di anticorpi neutralizzanti. E' stato inoltre dimostrato l'effetto "sensibilizzante" (priming) della RNP.

Si è proseguito lo studio sulle modificazioni della membrana basale capillare cerebrale in corso di AIDS. Gli ulteriori dati acquisiti confermano l'aumento dell'espres-

sione di laminina a tale livello, in parallelo all'attivazione astrocitaria. E' stato inoltre iniziato uno studio ultrastrutturale morfologico ed immunoistochimico della parete capillare.

E' iniziata la caratterizzazione dei ceppi di virus Toscana isolati da diversi ospiti: dai flebotomi, dal cervello di un pipistrello, dal liquor di pazienti. Si è ottenuta sperimentalmente, dopo infezione dei flebotomi per ingestione orale, una FI transovaricamente infetta, dimostrando che il virus infetta le uova del II ciclo gonotrofico dopo l'infezione.

Sono stati condotti studi di sequenziamento nucleotidico delle emagglutinine di questi isolati virali, al fine di valutare il grado di omologia tra virus umani e virus circolanti in ospiti animali. E' stato inoltre avviato il clonaggio molecolare di virus influenzali di sottotipo A/H₃N₂, isolati da cavalli da corsa.

E' stata studiata la trascrizione del segmento genomico S del virus Toscana (Bunyaviridae Phlebovirus). Si è potuto stabilire che il virus Toscana ha un'organizzazione del segmento S di tipo "ambisense" come altri Phlebovirus (Punta Toro, Sandly Fever Sicilian).

Si sono evidenziati nelle cellule persistenti tre segmenti di RNA, uno della stessa lunghezza del segmento S del genoma virale, due rispettivamente più corti dei segmenti M e L del genoma virale, confermando l'ipotesi che particelle difettive interferenti siano coinvolte nel mantenimento di queste infezioni.

Sono stati studiati alcuni aspetti di un clone cellulare (F12) infettato da una variante di HIV, ma non producente particelle virali e resistente alla superinfezione omologa. E' stato clonato e sequenziato l'intero genoma provirale presente in F12, ma non si sono identificate mutazioni che potessero spiegare nelle F12 sia l'esistenza di un pattern proteico alterato rispetto a cellule infette ma produttrici, sia la non produttività.

Pubblicazioni:

Carloni, G., Colloca, S., Delfini, C., Alfani, E., Devescovi, G., Clementi, M. (1990). EGF growth factor inhibition in a human hepatoma cell line is associated with EGF-R gene amplification. In: *Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. J.L. Sung, D.S. Chen (Eds). Hong Kong, Excerpta Medica Asia. p. 501-510.

Ciufolini, M.G., Maroli, M., Miceli, N., Nicoletti, L., Cecchetti, S., Amore, R., Percopo, S., Verani, P. (1990). Monitoring of phlebotominae sand fly transmitted viruses activity in Marche Region (Italy). *Arthropod-borne Virus Information Exchange*, (December): 58-59.

Delfini, C., Colloca, S., Taliani, G., Mazzotta, F., D'Agata, A., Buonamici, C., Stroffolini, T., Carloni, G. (1990). Clearance del DNA del virus epatico B e degli antigeni di superficie pre-S in pazienti con markers di replicazione virale acuta. *Hepat. Digest.*, 2: 31-32.

Diana, L., Mancini, G., Donatelli, I. (1990). Influenza activity in Italy in the last two seasons: contribution of the National Influenza Centre to the European surveillance programme. *J. Prev. Med. Hyg.*, 31 (1/2): 26-29.

Donatelli, I., Mancini, G. (1990). Persistence and evolution of human influenza A viruses in non-human hosts. *J. Prev. Med. Hyg.*, 31 (1/2): 7-11.

Donatelli, I., Takhonova, A.M., Klimov, A.I., Ghendon, Y.Z., Oxford, J.S. (1990). Genome and antigenic analysis of influenza A (H₃N₂) viruses isolated from an epidemic in a closed community of carmelite nuns. *J. Med. Virol.*, 31: 112-119.

Dore, E., Pace, M., Ponzi, M., Picci, L., Frontali, C. (1990). Organization of subtelomeric repeats in *Plasmodium berghei*. *Mol. Cell. Biol.*, 10 (5): 2423-2427.

Federico, M., Titti, F., Carlini, F., Taddeo, B., Saggio, I., Orecchia, A., Verani, P., Rossi, G.B. (1990). Costruzione di una particella retrovirale ricombinante contenente un genoma di HIV-1 interferente. In: *AIDS e sindromi correlate*. 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. p. 45-48.

Pace, T., Ponzi, M., Dore, E., Janse, C.J., Mons, B., Frontali, C. (1990). Long insertions within telomeres contribute to chromosome-size polymorphism in *Plasmodium berghei*. *Mol. Cell. Biol.*, 10 (12): 6759-6764.

Pizzi, E., Liuni, S., Frontali, C. (1990). Detection of latent sequence periodicities. *Nucleic Acids Res.*, 18 (13): 3745-3752.

Ponzi, M., Janse, C.J., Dore, E., Scotti, R., Pace, T., Reterink, T.J.F., Van Der Berg, F.M., Mons, B. (1990). Generation of chromosome size polymorphism during *in vivo* mitotic multiplication of *Plasmodium berghei* involves both loss and addition of subtelomeric repeat sequences. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 41: 73-82.

Titti, F., Testa, U., Borsetti, A., Federico, M., Semicola, L., Bona, R., Meccia, E., Boccoli, G., Samoggia, P., Peschle, C., Verani, P., Rossi, G.B. (1990). Caratterizzazione biologica e molecolare di due cloni con genoma HIV-1 integrato ma non espresso derivati da PBL di un soggetto asintomatico HIV-1 sieropositivo. In: *AIDS e sindromi correlate*. 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. p. 33-37.

Tollis, M. (1990). Programma di controllo della rabbia nei chiroteri. *Arch. Vet. Ital.*, 41(2).

Tollis, M., Civardi, A. (1990). Imported dog rabies case in Italy. *Rabies Bull. Europe*, 4/89: 14-15.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 2:
Epidemiologia
dell'AIDS**

**Coordinatore:
Donato Greco**

Il sottoprogetto si articola su 9 linee di ricerca raggruppati in 4 aree. La prima è l'area che include studi sulla storia naturale dell'infezione in diversi gruppi: grazie al registro nazionale emofilia sito nel Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS è possibile seguire l'infezione da HIV-1 negli emofilici italiani. E' stata inoltre condotta una ricerca che presenta la più grande coorte di tossicodipendenti incidenti di HIV in Italia con oltre 400 soggetti seguiti per almeno 3 anni. Ulteriori studi esplorano invece l'infezione da HIV-1 "in carcerata" nel genoma virale senza espressione anticorpale: uno studio di epidemiologia analitica che si avvale di indicatori di biologia molecolare.

Il secondo gruppo è costituito da due studi sulla mortalità per AIDS. Il primo va a verificare il "gap" tra la certificazione di morte ISTAT dei casi di AIDS in Italia e l'analoga certificazione attivamente ricercata del registro nazionale AIDS. Il secondo gruppo analizza i dati ISTAT di mortalità per AIDS per "trend", per aree geografiche e per età arrivando a stimare gli anni/persona persi per questa malattia.

La terza area include due studi di infezione e comportamenti; la prima quale ripetuto studio di prevalenza di comportamento a rischio dei tossicodipendenti e la seconda quale studio di prevalenza dell'HIV in popolazioni sentinelle di clienti di centri MTS.

Infine due studi sono orientati alla pianificazione sanitaria; il primo con modelli matematici che interpretano l'andamento dell'epidemia e permettono stime nel prossimo futuro ed il secondo che va ad esaminare la storia di uso dei servizi sanitari ed i costi associati per i pazienti HIV.

Pubblicazioni:

Conti, S., Farchi, G., Greco, D. (1990). Anni di vita potenziale persi in Italia per AIDS ed altre cause di morte prematura. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 415-418.

Giraldo, G., Buonaguro, F.M., Beth-Giraldo, E. (1990). Tumori associati all'AIDS. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 2, p. 1569-1582.

Gringeri, A., Chiarotti, F., Ghirardini, A., Schinaia, N. (1990). Storia naturale dell'infezione da HIV nei coagulopatici congeniti italiani. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 281-285.

Pezzella, M., Mannella, E., Mirolo, M., Miceli, M., Caprilli, F., Rosci, M. A. (1990). Il genoma dell'HIV-1 quale marcatore in soggetti sieronegativi parterns di soggetti sieropositivi. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 325-328.

Rezza, G., Lazzarin, A., Angarano, G., Zerboni, R., Sinicco, A., Salassa, B., Pristerà, R., Barbanera, M., Ortona, L., Aiuti, F., Costigliola, P., Gafà, S., Tirelli, U., Menniti Ippolito, F., Pezzotti, P., Carbonari, P. (1990). Stima dell'incidenza di AIDS in tossicodipendenti ed omosessuali arruolati al momento della sieroconversione. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 267-270.

Rezza, G., Lazzarin, A., Angarano, G., Zerboni, R., Sinicco, A., Salassa, B., Pisterà, R., Barbanera, M., Ortona, L., Aiuti, F., Costigliola, P., Gafà, S., Tirelli, U., Pezzotti, P., Menniti Ippolito, F. (1990). Risk of AIDS in HIV seroconverters: a comparison between intravenous drug users and homosexual males. *Eur. J. Epidemiol.*, 6 (1): 99-101.

Rezza, G., Menniti Ippolito, F., Lazzarin, A., Angarano, G., Sinicco, A., Zerboni, R., Tirelli, U. (1990). Psychoactive drug use and AIDS. *JAMA*, 263: 372-373.

Rocino, A., Beth-Giraldo, E., Miraglia, E., Mastrullo, L., Quirino, A.A., Ziello, L., Carola, A., Leonardi, S., Giraldo, G., De Biasi, R. (1990). L'associazione Zidovudina + Timopentina nel trattamento di pazienti coagulopatici HIV-positivi, asintomatici (CDC Group II e III). In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 2, p. 957-961.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

Vonesch, N., Mirolo, M., Mannella, E., Sturchio, E., Pezzella, M. (1990). HIV genoma in seronegative partners of HIV infected subjects. *Ital. J. Biochem.*, 38: 400A-404A.

Vonesch, N., Sturchio, E., Valentini, M.P., Caprilli, S., Gentili, G., Pezzella, M. (1990). HIV-1 genome in seronegative homosexual man. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 3 (2): 71-73.

Vonesch, N., Sturchio, E., Valentini, M.P., Pezzella, M. (1990). La diagnosi dell'infezione da HIV-1. *Biotechnology*, 3: 40-41.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 3:
Immunomodulatori,
citochine
e chemioterapia**

**Coordinatore:
Antonio Cassone**

Le linee di ricerca afferenti al sottoprogetto hanno prodotto vari risultati di notevole interesse scientifico. I principali di essi sono qui di seguito elencati succintamente:

1) Sono stati caratterizzati chimicamente e biologicamente due principali costituenti mannoproteici della parete cellulare di *Candida albicans*. Particolare rilievo immunologico ha la frazione F2- che sembra contenere i maggiori determinanti antigenici T e B.

2) E' stata caratterizzata la beta-lattamasi di *Mycobacterium fortuitum*, insieme all'identificazione delle "penicillin binding proteins" dello stesso germe.

3) Sono stati studiati i polisaccaridi capsulari di *Streptococcus agalactiae* nell'ottica della preparazione di vaccini glicoconiugati per la prevenzione delle malattie da GBS nel neonato.

4) Sono stati eseguiti alcuni esperimenti critici circa l'utilizzazione dei composti dell'europio nei test di citotossicità di linfociti del sangue periferico umano o animale contro linee tumorali *in vitro*.

5) Vari peptidi sintetici della proteina P24 dell'HIV sono stati saggiati per l'attività inibitoria o stimolatoria su alcune risposte linfocitarie *in vitro*. In particolare un anticorpo contro un definito peptide della GP120 modula positivamente la risposta proliferativa agli antigeni solubili, che, come noto, è la più criticamente deficitaria nel paziente AIDS.

6) Sono proseguite ed espanse le ricerche sull'attività inibitoria di flaveni e flavani sulla replicazione di enterovirus.

7) L'enfasi della ricerca è stata sulla correlazione fra differenziamento cellulare, produzione di virus e citochine indotte da vitamina D3 nelle cellule della linea monito-macrofagico U937 cronicamente infette con HIV. Le regolazioni della produzione virale con IFN e TNF sono state approfondite.

8) Sono state approfondite le ricerche sulla risposta dei macrofagi all'LPS, con particolare riguardo all'induzione dell'interferon beta, studiata attraverso il metabolismo del relativo messaggero.

9) Infine sono state studiate le azioni degli interferoni murini alfa e beta sul differenziamento eritroide delle cellule di Friend. La coordinata amplificazione dell'eme con le catene globiniche dei recettori della transferrina sembra la chiave del differenziamento indotto da DMSO.

Pubblicazioni:

Amicosante, G., Franceschini, N., Segatore, B., Oratore, A., Fattorini, L., Orefici, G., Van Beeumen, J., Frere, J. M. (1990). Characterization of a β -lactamase produced in *Mycobacterium fortuitum* D316. *Biochem. J.*, 271: 729-734.

Battistini, A., Affabris, E., Fiorucci, G., Coccia, E.M., Romeo, G., Marziali, G., Rossi, G.B. (1990). Spectrum of biological activity of interferons. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (3/4): 227-254.

Coccia, E.M., Romeo, G., Nissim, A., Marziali, G., Albertini, R., Affabris, E., Battistini, A., Fiorucci, G., Osatti, R., Rossi, G.B., Chebath, J. (1990). A full-length murine 2-5A synthetase cDNA transfected in NIH-3T3 cells impairs EMCV but not VSV replication. *Virology*, 179: 228-233.

Conti, C., Genovese, D., Santoro, R., Stein, M.L., Orsi, N., Fiore, L. (1990). Activities and mechanisms of action of halogen-substituted flavanoids against poliovirus type 2 infection *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34 (3): 460-466.

Di Marzio, P., Gessani, S., Locardi, C., Borghi, P., Baglioni, C., Belardelli, F. (1990). Effects of different biological response modifiers on the interferon expression in LPS-responsive and LPS-hyporesponsive mouse peritoneal macrophages. *J. Gen. Virol.*, 71: 2585-2591.

Fasoli, M.O.F., Kerridge, D., Morris, P.G., Torosantucci, A. (1990). ^{19}F nuclear magnetic resonance study of fluoropyrimidine metabolism in strains of *Candida glabrata* with specific defects in pyrimidine metabolism. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34 (10): 1996-2006.

Locardi, C., Petrini, C., Belardelli, F. (1990). La risposta dell'ospite nelle infezioni virali. In: *Argomenti di laboratorio per la virologia*. Brescia, Clas International, p. 111-132.

Locardi, C., Petrini, C., Boccoli, G., Testa, U., Dieffenbach, C., Buttò, S., Belardelli, F. (1990). Increased HIV expression in chronically infected U937 cells upon *in vitro* differentiation by hydroxyvitamin D₃. Role(s) of interferon and tumor necrosis factor in the regulation of HIV production. *J. Virol.*, 64: 5875-5882.

Locardi, C., Petrini, C., Buttò, S., Boccoli, G., Testa, U., Belardelli, F. (1990). Studi sulla produzione virale e sul differenziamento in cellule promonocitiche U937 cronicamente infette con HIV. In: *AIDS e sindromi correlate*. 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 111-114.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Torosantucci, A., Giordani, L., Cassone, A. (1990). A mannoprotein constituent of *Candida albicans* cooperates with antigen in the induction of a specific primary antibody response in cultures of human lymphocytes. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, 4 (4): 142-149.

Luzzati, A.L., Pugliese, O., Giacomini, E., Giordani, L., Quintieri, F., Hraba, T., Mach, O., Krchnak, V., Vagner, J. (1990). Immunoregulatory effect of a synthetic peptide corresponding to a region of protein p24 of HIV. *Folia Biologica (Praha)*, 36: 71-77.

Scaringi, L., Cornacchione, P., Rosati, E., Boccanera, M., Cassone, A., Bistoni, F., Marconi, P. (1990). Induction of LAK-like cells in the peritoneal cavity of mice by inactivated *Candida albicans*. *Cell. Immunol.*, 129: 271-287.

Tissi, L., Marconi, P., Mosci, P., Merletti, L., Cornacchione, P., Rosati, E., Recchia, S., Von Hunolstein, C., Orefici, G. (1990). Experimental model of type IV *Streptococcus agalactiae* (Group β Streptococcus) infection in mice with early development of septic arthritis. *Infect. Immunol.*, 58 (9): 3093-3100.

Torosantucci, A., Boccanera, M., Casalnuovo, I., Pellegrini, G., Cassone, A. (1990). Differences in the antigenic expression of immunoregulatory mannoprotein constituents on yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J. Gen. Microbiol.*, 136: 1421-1428.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

Torosantucci, A., Palma, C., Boccanera, M., Ausiello, C.M., Spagnoli, G.C., Cassone, A. (1990). Lymphoproliferative and cytotoxic responses of human peripheral blood mononuclear cells to mannoprotein constituents of *Candida albicans*. *J. Gen. Microbiol.*, **136**: 2155-2163.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 4:
Meccanismi
di trasmissione
dell'infezione**

**Coordinatore:
Giancarlo Majori**

Mediante "screening" sierologici è stata definita la circolazione in Italia di infezioni da leptospira nella popolazione sana, sono stati individuati anticorpi sensibilizzanti il complemento verso *Borrelia burgdorferi* ed è stata messa a punto una tecnica diagnostica di adesione-immobilizzazione microbica.

Per quanto riguarda l'epidemiologia delle epatiti virali sono stati calcolati i tassi di incidenza specifici, per età, sesso, area geografica e tipo di epatite, rilevando un andamento decrescente; sono stati analizzati i fattori di rischio relativi all'epatite B, ed è iniziato uno studio sui fattori di rischio dell'epatite nonA e nonB e sul ruolo del virus nell'epatite acuta.

Nell'ambito della prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere, l'analisi dei risultati di uno studio su 4.096 pazienti in 9 reparti ha evidenziato una riduzione dell'incidenza delle infezioni chirurgiche pari al 19%, se globalmente considerate, e una riduzione significativa solo per le polmoniti. L'attività di controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva è risultata di efficacia analoga a quella rilevata negli altri paesi europei.

Per l'epidemiologia e controllo delle leishmaniosi è stato effettuato un monitoraggio per un anno nell'area napoletana rilevando un elevato numero di casi umani di leishmaniosi viscerale, un'alta incidenza della malattia nel cane e la presenza di un peculiare zimodema di *Leishmania*. Lo studio delle infezioni nei soggetti HIV positivi in Italia centro-meridionale ha evidenziato un'ampia variabilità di sintomi e della risposta immunitaria. E' stata valutata l'efficacia *in vivo* di derivati pirazolopirimidinici su *L. infantum*.

L'attività sulla diagnostica, epidemiologia e controllo della malaria, nell'ambito del progetto italo-malgascio di lotta alla malaria, ha consentito, mediante l'uso di tecniche malariologiche tradizionali e di una tecnica ELISA, una stratificazione della parassitosi nella zona centrale e sud-

orientale del Madagascar. Sono proseguite le identificazioni delle specie del complesso *Anopheles gambiae* con analisi dei cromosomi politenici. L'indagine citogenetica è stata estesa ad *An. funestus*. E' stata continuata la messa a punto di sonde DNA e RNA per la diagnosi di *Plasmodium falciparum*. Su colture continue di *P. falciparum* è stata saggiata l'attività di estratti di piante medicinali del Madagascar. E' stato inoltre studiato il problema della malaria importata in Italia.

Per l'eco-biologia di artropodi di interesse sanitario è stata studiata l'origine degli zuccheri che i flebotomi assumono in natura, sono stati effettuati studi di popolazioni di *Phlebotomus perfiliewi* mediante analisi gas-cromatografiche degli idrocarburi cuticolari, è stato valutato l'effetto della permetrina su due specie di flebotomi, ed è stato iniziato uno studio al microscopio a scansione ed elettronico delle strutture corioniche delle uova. E' stata inoltre segnalata per la prima volta in Italia la presenza di *Aedes albopictus*, importante vettore orientale di Dengue e di filariosi, ed è stato iniziato uno studio su *Rhipicephalus sanguineus* e *R. turanicus* nella zona periferica di Roma.

Publicazioni:

Bettini, S., Gramiccia, M., Gradoni, L., Biggio, P., Loi, R., Cottoni, F., Pau, M., Atzeni, M.C. (1990). Leishmaniasis in Sardinia, IV. Epidemiological appraisal of cutaneous leishmaniasis and biochemical characterization of isolates. *J. Trop. Med. Hyg.*, 93: 262-269.

Di Martino, L., Pettoello Mantovani, M., Gradoni, L., Gramiccia, M., Guandalini, S. (1990). Low dosage combination of meglumine antimoniate plus allopurinol as first choice treatment of infantile visceral leishmaniasis in Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 84: 534-535.

Gatta, F., Perotti, F., Gradoni, L., Gramiccia, M., Orsini, S., Palazzo, G., Rossi, V. (1990). Synthesis of some 1-(dihydroxypropyl)pyrazol [3, 4-d]-pyrimidines and *in vivo* evaluation of their antileishmanial and antitrypanosomal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 25: 419-424.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Betti, F. (1990). Fatal visceral disease caused by a dermatropic *Leishmania* in a patient with human immunodeficiency virus. *J. Infect.*, 20: 180-182.

Macvicker, J.A.K., Moore, J.S., Molyneux, D.H., Maroli, M. (1990). Honeydew sugars in wild-caught Italian phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) as detected by high performance liquid chromatography. *Bull. Entomol. Res.*, 80: 334-339.

Maffei, C., Manso, E., Biavasco, F., Varaldo, P.E., Moro, M.L. (1990). Typing and nosocomial candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 1086-1087.

Majori, G., Gradoni, L., Gianzi, F.P., Carboni, P., Cioppi, A., Aureli, G. (1990). Two imported malaria cases from Switzerland. *Trop. Med. Parasitol.*, 41: 439-440.

Majori, G., Sabatinelli, G., Casaglia, O., Cavallini, C., Monzali, C. (1990). Imported malaria in Italy from 1986 to 1988. *J. R. Soc. Health*, 110 (3): 88-89.

Majori, G., Sabatinelli, G., Coluzzi, M. (1990). Impregnated bed nets and curtains against malaria mosquitoes. In: *Appropriate technology in vector control*. C.F. Curtis (Ed.). Cap. 2, p. 6-42.

Mele, A. (1990). Sistema informativo per l'epatite virale. *Epidemiol. Prev.*, 42: 6.

Mele, A., Rezza, G., Stazi, A.M., Gill, O.N., Pasquini, P. (1990). Incidence of acute hepatitis B in injecting drug users as an indicator of continuing HIV transmission. International implications. *AIDS*, 4 (6): 598-599.

Mele, A., Stazi, M.A., Corona, R., Ferrigno, L., Saggiocca, L., Palumbo, F., Falasca, P., Galanti, C., Moiraghi, A., Rosmini, F., Gill, O.N., Pasquini, P., and SEIEVA Collaborating Group. (1990). Decline of incidence of A, B and nonA, nonB hepatitis in Italy. Results of four years surveillance (1985-88). *Ital. J. Gastroenterol.*, 22: 274-280.

Mele, A., Stazi, M.A., Gill, O.N., Pasquini, P., and SEIEVA Collaborating Group. (1990). Prevention of hepatitis B in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. *Epidemiol. Infect.*, 104: 135-141.

Moro, M.L. (1990). Esperienze di sorveglianza delle infezioni ospedaliere in Italia: problemi e proposte. *Microbiol. Med.*, 5 (1): 10-14.

Moro, M.L., Curti, C., Malacrida, G.A. (1990). Indagine sulla partecipazione delle farmacie ospedaliere alle attività di controllo delle infezioni nosocomiali. I parte. Popolazione in studio ed aspetti generali. *G. Ital. Farm. Clin.*, 4 (4): 141-146.

Moro, M.L., Maffei, C., Manso, E., Morace, G., Polonelli, L., Biavasco, F. (1990). Nosocomial outbreak of systemic Candidosis associated with parenteral nutrition. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 11 (1): 27-35.

Pasquini, P., Mele, A., Stazi, M.A. (1990). The importance of heterosexual transmission of hepatitis B in Italy. In: *Proceedings of the International meeting on hepatitis B: a sexually transmitted disease in heterosexual*. Barcelona (Spain), May 7, 1990. Amsterdam, Elsevier Science Publishers. p. 23-29.

Phillips, A., Milligan, P.J.M., Maroli, M., Lane, R.P., Kamhawi, S., Broomfield, G., Molyneux, D.H. (1990). Intraspecific variation in the cuticular hydrocarbons of the sandfly *Phlebotomus perfilliewi* from Italy. *Med. Vet. Entomol.*, 4: 451-453.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 5:
Meccanismi
di virulenza**

**Coordinatore:
Gianfranco Donelli**

Lo studio dei meccanismi di trasporto del ferro (Fe^{++}) da parte di *Legionella*, e sulla sua sensibilità ai chelanti e alle transferrine ha evidenziato che la loro azione è legata agli equilibri di saturazione del Fe^{++} . La capacità di *Legionella* di moltiplicarsi in condizioni di carenza di ferro sembra dovuta alla presenza, nei soprannatanti di colture in assenza di ferro, di un'attività di tipo sideroforico.

Lo studio di 81 stipti di *S. enteritidis*, isolati da alimenti e da feci umane raccolte nel corso di epidemie e da casi sporadici, ha mostrato la presenza di un identico plasmide del peso di 34,5 MDa in stipti isolati in differenti regioni, confermando l'ipotesi dell'esistenza di un unico clone epidemico circolante in Italia. La determinazione del tipo fagico, associata al profilo plasmidico, si è inoltre dimostrata in *S. tythimurium* molto valida per definire stipti epidemiologicamente correlati.

Sieri provenienti da pazienti affetti da gastrite e colonizzati da *Helicobacter pylori* hanno mostrato anticorpi specifici verso un antigene immunodominante espresso dal microorganismo, riferibile ad una proteina di p.m. 110 KDa (SDS-PAGE), mentre solo un 10% di soggetti con mucosa istologicamente normale risultano positivi. E' in corso la purificazione di questa proteina al fine di poterla impiegare come antigene in saggi immunoenzimatici (quelli attualmente disponibili sono poco specifici), di poterla localizzare nella cellula batterica e di chiarire le relazioni che intercorrono tra le cellule ospiti ed i ceppi che presentano tale antigene.

Al fine di caratterizzare una delle tossine prodotte dal *Clostridium difficile*, la tossina B o citotossina, sono stati eseguiti steps di purificazione mediante tecniche di cromatografia ad alta risoluzione (FPLC). L'elettroforesi in gel di poliacrilamide della proteina purificata ha mostrato la presenza di una banda principale di 250 KDa e di 4 bande minori: dopo eluizione del gel, in condizione nativa, tutte le bande sono risultate citotossiche. Per verificare la

presenza di eventuali peptidi contaminanti è in corso un'analisi della sequenza aminoacidica di questa proteina.

Studi di citotossicità *in vitro* sulla tossina A di *C. difficile* hanno inoltre permesso di dimostrare che la tossina agisce sul sistema dei microfilamenti, inducendo un riarrangiamento dell'actina e dell'alfa-actinina. Sono state altresì studiate le proprietà di superficie di 14 ceppi di *Clostridium difficile* appartenenti ad elettroferotipi diversi. Tutti i ceppi presentavano una microcapsula rosso rutenio-positiva ed una bassa idrofobicità; il materiale capsulare appariva più spesso ed elettrondenso nei ceppi di elettroferotipo 2, cui appartengono la maggior parte dei ceppi isolati da casi patologici. Il trattamento dei diversi ceppi con antisieri omologhi ed eterologhi suggeriva la presenza, nei sieri anti-ceppo di elettroferotipo 2, di anticorpi capsula-specifici.

Nell'ambito di studi volti a valutare il ruolo dei fattori di virulenza batterici nello sviluppo delle infezioni associate ai dispositivi medici impiantabili, sono stati analizzati cateteri peritoneali ed intravenosi, mediante tecniche di microscopia elettronica a scansione (SEM) e immunocitochimica, per la caratterizzazione delle modificazioni verificatesi sulla loro superficie dopo il periodo di impianto. Sono stati anche analizzati ceppi di *Staphylococcus epidermidis* e di *S. aureus*, isolati dai casi studiati con infezione associata a catetere, evidenziando una differenza abbastanza marcata tra le due specie, sia per quanto riguarda la produzione di "slime" che per l'idrofobicità di superficie, quest'ultima più accentuata nei ceppi di *S. aureus* che sono risultati invece deboli produttori di "slime".

Nell'ambito delle ricerche sui ceppi di *E. coli* produttori di emolisina (Hly) e fattore citotossico necrotizzante (CNF), sono proseguiti gli studi sulle basi genetiche dell'associazione esistente tra queste due tossine. I geni codificanti Hly e CNF, precedentemente clonati dal cromosoma di uno stipo uropatogeno di *E. coli* in un unico frammento di DNA di 37 Kbasi, sono stati separati, ottenendo

un frammento di 12 Kbasi codificante per la produzione di CNF. Si sta ora subclonando per ottenere un frammento più piccolo da utilizzare come sonda genica.

Nel quadro di un'indagine sulle infezioni da ceppi di *E. coli* produttori di verotossina (VTEC), sono stati studiati 41 casi di sindrome emolitico-uremica e 33 controlli appaiati e l'infezione da VTEC è stata identificata in 14 casi (34%); è stato inoltre avviato uno studio sulle infezioni da VTEC in casi di colite emorragica.

Nell'ambito delle ricerche sui virus enteritogeni, è stato valutato l'effetto di diversi flavanoidi sintetici, in particolare il 6-cloroisoflavano e il 6-cloroisoflavene sull'infettività di astrovirus *in vitro*: tali composti si sono dimostrati potenti inibitori della sintesi di antigeni virali con un effetto dose-dipendente.

E' stata inoltre studiata la sensibilità all'infezione da rotavirus di cellule umane HT-29 derivate da carcinoma del colon evidenziando come tali cellule siano significativamente più sensibili all'infezione da rotavirus umani della linea di riferimento di rene di scimmia MA-104, ma mostrino invece una minore permissività ai rotavirus animali.

E' stata infine studiata l'attività inibente nei riguardi dell'emoagglutinazione del rotavirus di scimmia SA-11 di diverse frazioni del siero umano: tale attività, oltre che nella frazione anticorpale, è stata osservata nelle frazioni III (betaglobuline), IV (alfa-globuline) e VI (glicoproteine). Poiché nelle frazioni III e IV sono presenti lipoproteine, di cui è già nota l'attività inibente nei riguardi dell'attaccamento di diversi virus animali a cellule sensibili, sono in corso ulteriori ricerche sulla capacità delle diverse classi di lipoproteine umane di legare l'SA-11 e di prevenirne l'emoagglutinazione e l'infettività.

Pubblicazioni:

Caprioli, A. (1990). Infezioni da ceppi di *Escherichia coli* produttori di verotossina. In: *Escherichia coli e verocitotossine*. O. Andreoni, A. Caprioli, A. Goglio (Eds). Milano, AMCLI. (Monografie di Microbiologia Medica). p. 23-30.

Caprioli, A., Edefonti, A., Bacchini, M., Luzzi, I., Rosmini, F., Gianviti, A., Matteucci, M.C., Pasquini, P. (1990). Isolation in Italy of a verotoxin-producing strain of *Escherichia coli* O157-H7 from a child with haemolytic-uraemic syndrome. *Eur. J. Epidemiol.*, 6: 102-104.

Castellani Pastoris, M., Albertoni, F., Gnesivo, C., Halicz Sepe, B., Lind, K., Maddaluno, R., Passi, C., Perucci, C.A. (1990). Epidemia di legionellosi in una accademia straniera a Roma. *Ig. Mod.*, 94: 1003-1115.

Castellani Pastoris, M., Mc Intyre, M., Goldoni, P. (1990). *Legionella pneumophila* serogroup 1 population in Italy by monoclonal subtyping. *Epidemiol. Infect.*, 105: 169-174.

Fantasia, M., Ricci, N., Mannuppella, A., Martini, A., Filetici, E., Laurelli, T. (1990). Phage type and DNA plasmid profile of *Salmonella typhimurium* isolates in the area of Isernia. *Epidemiol. Infect.*, 105: 317-323.

Farina, C., Gavazzeni, G., Caprioli, A., Remuzzi, G. (1990). Hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *E. coli* infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Blood*, 75: 2465.

Filetici, E., Fantasia, M., Luzzi, I., Martini, A., Pontello, M. (1990). Virulence-associated characteristics of *Salmonella* isolates from extra-intestinal infections. *Microecol. Ther.*, 18: 339-342.

Filetici, E., Martini, A., Fantasia, M. (1990). Isolamenti di *Salmonella typhimurium* in un ospedale romano: studio di 3 episodi pseudoepidemici. In: *Microbiologia delle infezioni ospedaliere*. Milano, AMCLI. p. 95-98.

Fiorentini, C., Malorni, W., Paradisi, S., Giuliano, P., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1990). Interaction of *Clostridium difficile* toxin A with cultured cells: cytoskeletal changes and nuclear polarization. *Infect. Immun.*, 58: 2329-2336.

Luzzi, I., Gomez Miguel, M.J., Filetici, E., Pietroiusti, A., Marcheggiano, A., Iannoni, C. (1990). *Campylobacter pylori* infection in cirrhotic patients. *Microecol. Ther.*, 18: 221-225.

Malorni, W., Fiorentini, C., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1990). Mechanisms underlying the cytoskeletal changes induced by *Clostridium difficile* toxins. In: *Bacterial protein toxins*. Rappuoli *et al.* (Eds). *Zentralbl. Bakteriöl.*, 19 (Suppl.): 277-278.

Malorni, W., Fiorentini, C., Paradisi, S., Giuliano, M., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1990). Surface blebbing and cytoskeletal changes induced *in vitro* by toxin B from *C. difficile*: an immunocytochemical and ultrastructural study. *Exp. Mol. Pathol.*, 52: 340-356.

Mastrantonio, P., Piemonte, F., Gentile, M., Giuliano, M. (1990). Toxins produced by *C. difficile*: new candidates? *Microecol. Ther.*, 18: 149-156.

Moiraghi Ruggenini, A., Castellani Pastoris, M., Benedetti, P. (1990). Epidemiologia e prevenzione della legionellosi in Italia. *Fed. Med.*, 43: 721-726.

Passi, C., Maddaluno, R., Castellani Pastoris, M. (1990). Incidence of *Legionella pneumophila* infection in tourists: Italy. *Public Health*, 104: 183-188.

Quinti, I., Velardi, A., Le Moli, S., Guerra, E., D'Amelio, R., Mastrantonio, P., Martinelli, M.F., Aiuti, F. (1990). Antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Immunol.*, 19: 160-166.

Superti, F., Marchetti, M., Seganti, L., Conte, M.P., Orsi, N. (1990). Human serum non antibody inhibitors towards SA-11 rotavirus hemagglutination. *Microbiologica*, 14: 25-30.

Superti, F., Seganti, L., Orsi, N., Desideri, N., Stein, M.L., Tinari, A., Marziano, M.L., Donelli, G. (1990). *In vitro* effect of synthetic flavanoids on astrovirus infection. *Antiviral Res.*, 13: 201-208.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 6:
Modelli animali**

**Coordinatore:
Rodolfo Lorenzini**

Le linee di ricerca afferenti al sottoprogetto hanno obiettivi diversificati con la comune finalità sperimentale di ottenere un modello animale valido in un contesto di patologia comparata e/o veterinaria utilizzabile in vari aspetti applicativi (terapia, patologia, profilassi).

Si possono distinguere vari indirizzi:

a) Studio di modelli animali naturali di patologia comparata: immunodeficienza del gatto e della scimmia quali modelli di studio per l'AIDS; epatite da virus delta nella marmotta. Questo è un settore in cui le problematiche scientifiche sono più attuali ed anche più ampie, essendo le patologie a lunga incubazione, non modificabili ed inducibili, proprio per non inficiare la validità del modello stesso.

b) Studio di modelli indotti: virulenza di candida e patogenesi nella vaginite. Nell'animale da laboratorio condizionato e standardizzato alla patologia ad espressione della variabilità sperimentale vengono verificate ipotesi di ricerca che nascono dalle osservazioni cliniche in campo umano.

c) Studi di ottimizzazione dell'impiego degli animali da laboratorio: cryptosporidiosi; echinococcosi/idadidiosi. L'ottimizzazione di metodi di mantenimento del parassita *in vivo/in vitro* costituisce un nesso indispensabile per supportare efficacemente la ricerca nei vari settori applicativi.

d) Studi diretti all'animale target: brucellosi. Con il vantaggio di poter sviluppare la strategia sperimentale direttamente nell'animale target vengono compiuti studi finalizzati alle profilassi immunizzanti.

Pubblicazioni:

Angiolella, L., De Bernardis, F., Bromuro, C., Mondello, F., Ceddia, T., Cassone, A. (1990). The effect of antimycotics on secretory acid proteinase of *Candida albicans*. *J. Chemother.*, 2 (1): 55-61.

Buonavoglia, C., Tempesta, M., Pestalozza, S., Di Trani, L., Titti, F., Pennisi, M.G., Catarsini, O., Compagnucci, M. (1990). Isolamento in Italia del virus dell'immunodeficienza del gatto (FIV). *Sel. Vet.*, 31 (2): 121-122.

De Bernardis, F., Agatensi, L., Ross, I.K., Emerson, G.W., Lorenzini, R., Sullivan, P.A., Cassone, A. (1990). Evidence for a role for secreted aspartate proteinase of *Candida albicans* in vulvovaginal Candidiasis. *J. Infect. Dis.*, 161: 139-150.

De Bernardis, F., Morelli, L., Ceddia, T., Lorenzini, R., Cassone, A. (1990). Experimental pathogenicity and acid proteinase secretion of vaginal isolates of *Candida parapsilosis*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 28: 125-137.

Lorenzini, R., Ruggieri, A. (1990). An experimental *in vitro* model for evaluating drugs against protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. *J. Helminthol.*, 64 (4): 271-358.

Martino, P., Meloni, G., Cassone, A. (1990). Fluconazole and granulocyte macrophage colony stimulating factor in the treatment of *Candida parapsilosis* catheter related right sided mural endocarditis in an autologous bone-marrow recipient. *Ann. Int. Med.*, 112: 966-967.

Ross, I.K., De Bernardis, F., Emerson, G.W., Cassone, A., Sullivan, P.A. (1990). The secreted aspartate proteinase of *Candida albicans*: physiology of secretion and virulence of a proteinase deficient mutant. *J. Gen. Microbiol.*, 136: 687-694.

Rossi, P., Besse, M.G., Pozio, E. (1990). Experimental cryptosporidiosis in calves and hamsters. *J. Protozool.*, 37: 122.

Rossi, P., Pozio, E., Besse, M.G. (1990). Cryopreservation of *Cryptosporidium* sp. oocysts. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 84: 68.

Rossi, P., Pozio, E., Besse, M.G., Gomez Morales, M.A., La Rosa, G. (1990). Experimental cryptosporidiosis in hamsters. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 356-357.

Schlipkoter, U., Ponzetto, A., Fuchs, K., Rasshofer, R., Choi, S.S., Roos, S., Rapicetta, M., Roggendorf, M. (1990). Different outcomes of chronic hepatitis delta virus infection in woodchucks. *Liver*, 10: 291-301.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 7:
Ricerca e formazione
in sanità pubblica
veterinaria**

**Coordinatore:
Adriano Mantovani**

Il Centro di collaborazione per la ricerca e formazione in sanità pubblica veterinaria ha formalizzato i rapporti con la Food and Agriculture Organization (FAO) con sede in Roma, divenendo "Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Ricerca e la Formazione in Sanità Pubblica Veterinaria". Il Centro collabora con dirigenti di ricerca, ricercatori e tecnici dell'ISS, e specialisti di università, di istituti zooprofilattici sperimentali, del Servizio Sanitario Nazionale e con liberi professionisti; inoltre collabora strettamente con OMS, FAO, OIE, CEMEC e con i Ministeri della Sanità e degli Affari Esteri.

Sono stati costituiti gruppi operativi sull'igiene urbana, sul controllo delle popolazioni canine e sulle emergenze non epidemiche. Le attività inerenti l'igiene urbana veterinaria, la formazione, la valutazione dei costi dei benefici, i piani di lotta contro zoonosi e malattie degli animali hanno proseguito secondo linee di attività e di collaborazione nazionale ed internazionale collaudata da anni. Di rilievo lo studio delle fonti nazionali ed internazionali connesse con le zoonosi ed i fattori di rischio legati ai rapporti uomo/animale, comprese le attività zootecniche e parazootecniche. Settori emergenti sono l'educazione sanitaria e lo studio delle buone tecniche di laboratorio finalizzate soprattutto al coordinamento degli istituti zooprofilattici sperimentali.

Pubblicazioni:

Brini, C. (1990). Azione veterinaria negli incidenti rilevanti. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (17): 564-566.

Bussi, B. (1990). Riunione di esperti FAO sui costi/benefici dei programmi di sanità animale nei paesi in via di sviluppo. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (23): 798-800.

Camoni, I., Ghirotti, M., De Meneghi, D., Diverio, S., Generali, T., Izzo, P., Mwaka, B. (1990). Chlorfenvinphos residues in milk from traditionally managed cows in Southern province, Zambia. *Vet. Res. Commun.*, 14 (6): 503-506.

Gasbarra, S., Fantini, C., Romagnoli, P. (1990). Problemi sanitari connessi ai cani al seguito di turisti. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (6): 215-220.

Gasbarra, S., Romagnoli, P. (1990). Seminario del gruppo di lavoro sull'igiene urbana veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (22): 758-759.

Ghirotti, M. (1990). Consultazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: "Ricerca sui sistemi sanitari e collaborazione intersettoriale nella sanità pubblica veterinaria". *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (2): 42-46.

Ghirotti, M. (1990). Consultazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla fattibilità del controllo globale e l'eliminazione della rabbia umana. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (4): 112-113.

Ghirotti, M. (1990). Effetti del caldo e della siccità sul bestiame nei paesi a clima mediterraneo. *Obiettivi e Documenti Veterinari*, 5: 21-31.

Ghirotti, M. (1990). Una nuova parassitosi nel Mediterraneo: la miasi da *Cochliomyia hominivorax*. *Obiettivi e Documenti Veterinari*, 12: 9-12.

Ghirotti, M., Griffiths, R.B., Cagnolati, V., Mantovani, A. (1990). New patterns and control of food-borne infections in industrialized countries. *Ann. Ig. Med. Prev. Comun.*, 2: 103-108.

Grassitelli, A. (1990). Rapporto del Convegno sui residui di farmaci veterinari nei prodotti di origine animale. *Nuovo Prog. Vet.*, 16: 542-544.

Macri, A. (1990). IV Sessione del Comitato *Codex Alimentarius* sui residui di farmaci negli alimenti di origine animale. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (1): 4-6.

Mantovani, A. (1990). Comitato esperti OMS sulla epidemiologia veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (22): 760-761.

Mantovani, A. (1990). Congresso internazionale sulle zoonosi e riunione della Società Internazionale per le Zoonosi. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (13): 468-469.

Mantovani, A. (1990). Mosca-killer: le contromisure. *Il Giornale del Medico*, 33 (6).

Mantovani, A. (1990). Valutazione dei programmi di lotta contro l'echinococcosi/idadidosi in Spagna. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (23): 803-804.

Mantovani, A., Fantini, C. (1990). Cani vaganti o randagi. Riflessioni su un problema spinoso. *Ambiente Risorse Salute*, 96: 43-44.

Mantovani, A., Gasbarra, S. (1990). L'educazione sanitaria nella profilassi delle zoonosi in ambiente urbano. *Biol. Oggi*, 4 (2/3): 73-75.

Mantovani, A., Scorziello, M. (1990). Emergenza veterinaria: descrizione di un episodio. Emergenza da malattie esotiche e non esotiche. Sistema informativo. In: *Atti del I. Corso di aggiornamento per medici veterinari delle USL della Sicilia*. Palermo, 1988-1989. Palermo, Regione Siciliana. p. 239-244.

Mantovani, A., Tedesco, M.C. (1990). Comitato esperti FAO per l'organizzazione dei servizi veterinari nei paesi in via di sviluppo. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (22): 763-764.

Morin, F., Basile, M.T. (1990). Corso su: "Azione veterinaria nei disastri". *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (1): 6-8.

Morosetti, G. (1990). Casi di rabbia in specie di ospiti inusuali. *Il Veterinario d'Italia*, 2 (8): 30-31.

Morosetti, G., De Nardo, P. (1990). Aggiornamenti su casi di infezione da virus di Ebola con particolare riferimento al controllo di primati non umani. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (11): 415-420.

Parodi, P. (1990). Corso sui metodi di sorveglianza veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (23): 800-803.

Parodi, P. (1990). III Corso di introduzione all'epidemiologia veterinaria. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (19): 640-641.

Pini, A. (1990). Consultazione dei paesi donatori per l'eradicazione della mosca *Cochliomyia hominivorax* dal Nord Africa. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (10): 352.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

Romagnoli, P., Gasbarra, S., (1990). Corsi regionali su "Organizzazione e gestione di un canile sanitario". *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (11): 392-393.

Rossi, C., Mantovani, A. (1990). Seminario OMS sul controllo della rabbia silvestre. *Nuovo Prog. Vet.*, 45 (15/16): 540-541.

Scorziello, M., Calicchia, M.C., Mantovani, A. (1990). L'educazione sanitaria quale strumento di prevenzione delle zoonosi. *Biol. Ital.*, 20 (1): 28-29.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 8:
Tecniche diagnostiche
avanzate**

**Coordinatore:
Paola Verani**

Comune denominatore delle ricerche afferenti a questo sottoprogetto è lo studio e la messa a punto di nuove metodiche da applicarsi a fini diagnostici per lo studio di diversi agenti infettivi. In questo primo anno l'attività è stata principalmente rivolta alla standardizzazione di alcune tecniche. In particolare:

1) E' stato iniziato lo studio dei profili di acidi grassi di alcuni ceppi tipo di *Leptospira* mediante gas cromatografia liquida, finalizzato ad una possibile classificazione basata su questi profili. Lo studio delle analogie-differenze ha portato all'identificazione di alcuni gruppi di relazione caratterizzati da stringenti similarità all'interno del gruppo e nette divergenze tra ceppi di gruppi diversi.

2) Nel campo dei batteri anaerobi, al fine di costruire una sonda di DNA specifica per il gene responsabile della produzione di beta-lattamasi in *Bacteroides fragilis*, da utilizzare per una identificazione di questi microorganismi direttamente nei campioni clinici, è stato clonato il DNA cromosomiale in *Escherichia coli* HB 101 e si sono ottenuti due ricombinanti positivi per la produzione di questo enzima. Parallelamente, è iniziato il clonaggio per ottenere una sonda specifica per il gene che codifica l'enterotossina nel *Clostridium difficile*.

3) Al fine di caratterizzare e purificare gli antigeni di *Echinococcus granulosus* sono stati preparati anticorpi monoclonali specifici per la purificazione degli antigeni mediante cromatografia per affinità.

4) Sono state analizzate, mediante elettroforesi, preparazioni antigeniche di *Pneumocystis carinii* ottenute da polmoni di ratto infetti. Sono state realizzate mediante "immunoblotting" le risposte anticorpali presenti in soggetti normali o in pazienti con infezione da HIV sintomatici o asintomatici verso i principali antigeni di *Pneumocystis*.

5) Si sono ottenute e sequenziate due sonde specifiche per l'identificazione rispettivamente di *Leishmania infantum* e *L. major* che potrebbero essere utilizzate a scopi

diagnostici. E' iniziato l'allestimento di una criobanca nazionale di *Entamoeba histolytica* finalizzata all'identificazione, mediante analisi elettroforetica, di particolari isoenzimi, dei ceppi patogeni e non patogeni.

6) Sono state prodotte sonde specie-specifiche per cinque degli otto "pool" genici che raggruppano i vari isolati di *Trichinella*. Numerosi isolati provenienti da paesi europei ed extraeuropei sono stati analizzati e distribuiti nei diversi "pool" genici.

7) Sono state identificate due mutazioni nucleotidiche presenti in ceppi di revertanti di poliovirus tipo 2 vaccino associati che risultano costantemente associati al fenotipo neurovirulento. Sono stati caratterizzati, mediante mappatura degli oligonucleotidi, ceppi di epatite A isolati in Italia, dimostrandone la stabilità genomica (variazioni di circa il 9%).

8) La presenza di HBV-DNA in pazienti cronici sottoposti a biopsia epatica ha indicato che questo marcatore è quello maggiormente correlato alla malattia epatica. La presenza di anticorpi anti-HCV diretti verso antigeni non strutturali del virus è stata analizzata in pazienti con differenti sindromi epatiche, inclusi pazienti affetti da epatite acuta di tipo nonA-nonB.

9) La presenza di anticorpi contro la proteina nef dell'HIV-1 (proteina ipotizzata regolare negativamente la replicazione virale) è stata valutata come possibile marcatore di progressione dell'infezione in parallelo con altri marcatori in un gruppo di tossicodipendenti sieropositivi. Soggetti sempre positivi per anticorpi anti-nef presentano un rischio relativo di progressione verso l'AIDS più basso dei soggetti negativi o con occasionale presenza di anti-nef.

Pubblicazioni:

Bettini, S., Gramiccia, M., Gradoni, L., Biggio, P., Loi, R., Cottoni, F., Pau, M., Atzeni, M.C. (1990). Leishmaniasis in Sardinia. IV. Epidemiological appraisal of cutaneous leishmaniasis and biochemical characterization of isolates. *J. Trop. Med. Hyg.*, 93: 262-269.

Bruschi, F., Pozio, E., Carulli, G., Polidori, R., Azzarà, A. (1990). Inhibition of leukocyte function by serum from patients with Trichinellosis. *J. Parasitol.*, 76 (4): 577-579.

Bruschi, F., Tassi, M., Pozio, E. (1990). Parasite-specific antibody response in *Trichinella* sp. 3 human infections: a one year follow-up. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43 (2): 186-193.

Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Attard-Barbini, D. (1990). Fatty acid profiles in the family Leptospiraceae. *Zentralbl. Bakteriol.*, 274: 16-27.

Casabona, J., Sanchez, E., Salinas, R., Lacasa, C., Verani, P. (1990). Seroprevalence and risk factors for HIV transmission among female prostitutes: a community survey. *Eur. J. Epidemiol.*, 6 (3): 248-252.

Di Bari, C., Santagada, G., Pozio, E., Schilardi, O. (1990). Epidemiological research on Trichinellosis in Apulia and Basilicata (Southern Italy). *Eur. J. Epidemiol.*, 6 (4): 412-415.

Ferguson, M., Heath, A., Minor, P.D. (1990). Report of a collaborative study for assessing the potency of hepatitis B vaccines. *Biologicals*, 18: 345-350.

Fiore, L., De Paolis, E., Novello, F., Divizia, M., Panà, A. (1990). Characterization by T1-oligonucleotide fingerprinting of three strains of human hepatitis A virus isolated in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, 6 (1): 29-33.

Gaeta, G.B., Rapicetta, M., Sardaro, C., Spadaro, A., Chionne, F., Freni, A.M., Ajello, A., Costantino, A., Giusti, G. (1990). Prevalence of anti-HCV antibodies in patients with chronic liver disease and its relationship to HBV and HDV infections. *Infection*, 18 (5): 277-279.

Gentili, G., Wirz, M., Collotti, C., Vicari, G., Semicola, L., Verani, P., Pizzocolo, G., Crovari, P., Icardi, G., Ortona, L., Tamburrini, E., Zanetti, A. (1990). Detection of anti-HIV antibodies in preparations of human immunoglobulins. A collaborative group study. *Res. Clin. Lab.*, 20 (2): 95-103.

Gramiccia, M., Bettini, S., Gradoni, L., Ciarmoli, P., Verrilli, M.L., Loddo, S., Cicalò, C. (1990). Leishmaniasis in Sardinia. 5. Leishmanin reaction in the human population of a focus endemicity of canine leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48: 371-374.

Kourouma, K., Foucault-Fretz, C., Diallo, M.P., Sabbatani, S., Rezza, G., Titti, F., Sernicola, L., Verani, P., Rossi, G.B. (1990). HIV-1 and HIV-2 seropositivity among AIDS cases in Guinea. *AIDS*, 4: 1299-1300.

Kumar, V., Pozio, E., De Borchgrave, J., Mortelmans, J., De Meurichy, W. (1990). Characterization of a *Trichinella* isolate from polar bear. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 70: 131-135.

La Rosa, G., Pozio, E., Henriksen, S.A. (1990). Biochemical characterization of *Trichinella* in Greenland. *Acta Vet. Scand.*, 31: 381-383.

Mastrantonio, P., Cardines, R., Scuteri, A., Paolantonio, M., Fattorossi, A., Di Murro, C. (1990). Comparison of cultural methods and DNA analyses for the detection of pathogens in periodontal lesions. In: *Clinical and molecular aspects of anaerobes*. S.P. Borriello (Ed.). Petersfield, Wrightson Biomedical Publishing. p. 299-300.

Rapicetta, M., Di Nardo, V., Rozera, C., Marinucci, G., Francisci, D., Sarrecchia, B., Ricci, C., Albertoni, F. (1990). HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe serological status in hepatitis B chronic individuals from central Italy. *Epidemiol. Infect.*, 104: 511-517.

Rapicetta, M., Marinucci, G., Di Nardo, V., Rozera, C., Francisci, C., Colucci, C.M., Ricci, C., Antonelli, L., Macri, G., Zullo, G., De Stefano, G., Gargiulo, M., Sarrecchia, B., Albertoni, F. (1990). Prevalenza dei marcatori sierologici HBV-DNA e HBsAg/anti-HBe nell'infezione cronica da virus B. *Prog. Clin. Med.*, 5 (2): 35-39.

Siracusano, A., Ortona, E., Ioppolo, S., Ventura, G., Tamburrini, E., Ortona, L., Vicari, G. (1990). Pneumocistosi: identificazione di antigeni di *P. carinii* murino e di anticorpi specifici in pazienti con AIDS. *G. Mal. Infett. Parass.*, 42 (6): 340-343.

Rezza, G., Lazzarin, A., Uberti-Foppa, C., Tumbarello, M., Meniti-Ippolito, F., Pezzotti, P., Titti, F., Verani, P. (1990). Risk behaviour and HTLV-I seropositivity in injecting drug users. *Br. J. Addiction*, 85: 686-687.

Ventura, G., Tamburrini, E., Siracusano, A., Ortona, E., Ioppolo, S., Ortona, L., Vicari, G. (1990). Valutazione della risposta immunitaria umorale anti-*P. carinii* in soggetti sani e in pazienti con infezione da HIV. *Microbiol. Med.*, 5 (3): 104-106.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA INFETTIVA

**Sottoprogetto 9:
Vaccinazioni**

**Coordinatore:
Giuseppe Vicari**

E' stata effettuata la prima fase di valutazione dell'andamento delle campagne di vaccinazione contro il morbillo nelle USL che avevano iniziato il programma nel 1989. Ove necessario sono state implementate le procedure per il recupero dei ritardatari e, nel caso di completamento, è iniziato il programma di sorveglianza attiva. Nel corso dell'anno altre USL hanno iniziato il programma portando ad un totale di circa 400 il numero di USL coinvolte. In diverse USL sono state condotte indagini a doppio cieco per valutare l'incidenza di effetti collaterali nel caso di impiego di diversi vaccini; tale studio si inserisce in un programma di valutazione comparativa dei diversi vaccini, che prevede anche un eventuale verifica sierologica. Sono stati messi a punto metodi sierologici per la ricerca di IgM e IgG da sangue capillare. Si è dimostrata la sicurezza della vaccinazione con ceppo Schwarz (allestito su fibroblasti di embrione di pollo) di bambini con allergia alle proteine dell'uovo.

Al fine di valutare l'attuale circolazione del virus B dell'epatite in Italia in età infantile ed adolescenziale, è stata condotta un'indagine sieroepidemiologica in 7.405 soggetti di età 3-19 residenti in cinque regioni d'Italia (Friuli-Venezia Giulia, Veneto, Puglia, Sicilia, Sardegna). La prevalenza globale di HBsAg è risultata di 0,6% e quella di qualsiasi marcatore di HBV del 2,8%. La prevalenza è risultata significativamente più elevata al Sud che al Nord (3,5% vs. 1,8%, $p < 0,01$). Un bambino il cui padre aveva meno di 6 anni di scolarità ed un bambino appartenente ad una famiglia con più di cinque componenti aveva un rischio rispettivamente di 2,3 volte e di 1,7 volte più elevato di pregressa esposizione a tale infezione. Questi dati indicano uno scivolamento dell'Italia verso un livello di bassa endemia dell'infezione da HBV in conseguenza dei miglioramenti socio-economici, della ridotta dimensione della famiglia e del diffuso utilizzo di siringhe monouso nella pratica medica. La vaccinazione in età post-

pubere, prima che i soggetti entrino nei comportamenti a rischio di contrarre l'epatite B (rapporti sessuali, tossicodipendenze), costituisce un ulteriore strumento per il controllo di tale infezione.

La prevalenza dell'anticorpo di classe IgG nei confronti della tossina pertossica (PT) è stata determinata mediante una metodica ELISA in 3.875 soggetti di età 1-19 anni residenti in cinque regioni d'Italia (Friuli-Venezia Giulia, Veneto, Puglia, Sicilia, Sardegna). L'80,8% dei soggetti è risultato esposto. La prevalenza è risultata più elevata al Nord che al Sud. Non è stata riscontrata significativa associazione con il livello di istruzione del padre né con la dimensione della famiglia. Per i bambini di età 1-3 anni i risultati sierologici hanno evidenziato che il ricordo anamnestico di pertosse riportato dai genitori presentava un elevato livello di specificità (97,6%) ed un elevato valore predittivo positivo (90,5%) e negativo (79,2%). Il 20,8% dei bambini aveva anticorpi antipertosse in assenza di ricordo anamnestico di malattia. Pertanto circa 1/5 delle infezioni ha mostrato un decorso asintomatico.

Su otto casi di sospetta poliomielite studiati, un solo caso ha mostrato, sierologicamente soltanto, un certo grado di compatibilità con una diagnosi di poliomielite vaccino-associata. Sono stati inoltre analizzati ottanta sieri provenienti dalla Turchia, nell'ambito dei compiti del Centro Internazionale di Riferimento della Poliomielite per l'area del Mediterraneo, istituito alla fine del 1990 sotto gli auspici del WHO-EPI nel laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità. I compiti di tale Centro prevedono, oltre alla sieroepidemiologia, la caratterizzazione dei ceppi di poliovirus isolati.

Pubblicazioni:

Bruno, G., Giampietro, P.G., Grandolfo, M.E., Milita, O., Businco, L. (1990). Safety of measles immunization in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet*, 8691: 739.

Bruno, G., Grandolfo, M.E., Vazzoler, C., Giampietro, P.G., Businco, L. (1990). Sicurezza della vaccinazione antimorbillosa in bambini con allergia all'uovo IgE-mediata. *Riv. Ital. Pediatr.*, 16: 1-4.

Grandolfo, M.E. (1990). Basi epidemiologiche ed operative per una strategia di eliminazione del morbillo in Italia. Esperienze regionali. *Il Pediatra*, 36: 6-16.

Stroffolini, T., De Mattia, D., Compagnone, A., Arcamone, G.P., Altomare, M., Schettini, F. (1990). Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection among children in an endemic area in Southern Italy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 9: 407-410.

Stroffolini, T., Pasquini, P. and Collaborating Group. (1990). Five years of vaccination campaign against hepatitis B in Italy in infants of hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Ital. J. Gastroenterol.*, 22: 195-197.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PROGETTO PATOLOGIA NON INFETTIVA

Coordinatore: Cesare PESCHLE

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto I:
Fisiopatologia
cellulare**

**Coordinatore:
Giuliano D'Agnolo**

Il sottoprogetto, avviato nella seconda metà del 1990, ha lo scopo di utilizzare un approccio cellulare e molecolare allo studio di alcuni problemi biologici di rilevante interesse sanitario, ed in particolare di quelli che sono caratterizzati da interazioni multifattoriali tra cellula ed effettori e tra cellula e cellula. Tra questi particolare rilevanza assume lo studio dei processi che regolano il differenziamento delle cellule staminali: studio favorito dallo sviluppo di un nuovo metodo per la purificazione completa dei progenitori emopoietici del sangue periferico adulto normale, nonché del sangue di cordone ombelicale. L'interazione tra cellula ed effettori è stata studiata analizzando la modulazione differenziale dell'espressione dei recettori della transferrina, che è risultata essere mediata dalla "iron-regulatory-element binding protein". L'effetto dei radicali dell'ossigeno e della proteina gp 120 del virus HIV sull'organizzazione della membrana cellulare è stata studiata con tecniche EPR.

Con tecniche fisiche (NMR) sono stati studiati il rilascio di complessi proteolipidici da cellule in coltura e le alterazioni metaboliche indotte in cellule neoplastiche da agenti antitumorali. I meccanismi di fusione virus-cellula sono mediati da attività enzimatiche delle proteine virali nei confronti della membrana cellulare.

Pubblicazioni:

Bravo, E., Carpinelli, G., Proietti, E., Belardelli, F., Cantafora, A., Podo, F. (1990). Alterations of lipid composition in leukemia cell tumors in mice treated with tumor necrosis factor. *FEBS Lett.*, 260: 220-224.

Gabbianelli, M., Boccoli, G., Cianetti, L., Russo, G., Testa, U., Peschle, C. (1990). HLA expression in hemopoietic development. Class I and II antigens are induced in the definitive erythroid lineage and differentially modulated by fetal liver cytokines. *J. Immunol.*, 144: 3354-3360.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Isacchi, G., Peschle, C. (1990). "Pure" human hematopoietic progenitors: permissive action of basic fibroblast growth factor. *Science*, 249: 1561-1564.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Ianzini, F., Guidoni, L., Simone, G., Viti, V., Yatvin, M.B. (1990). Effects of decreased pH on membrane structural organization of *Escherichia coli* grown in different fatty acid-supplemented media: a ^{31}P NMR study. *Arch. Biochem. Biophys.*, 278 (1): 1-10.

Peschle, C., Gabbianelli, M., Labbaye, C., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Camagna, A., Mastroberardino, G. (1990). Cellular aspects of human hematopoietic development. In: *Molecular biology of hematopoiesis*. L. Sachs, N.G. Abraham, C.J. Weidemann, A.S. Levine, G. Konwalinka (Eds). Andover (Hampshire), Intercept. p. 371-379.

Podo, F. (1990). General need for quantitative methodologies in tissue characterization by MRI. In: *Tissue characterization in MR imaging. Clinical and technical approaches*. H.P. Higer, G. Bielke (Eds). Berlin, Springer Verlag. p. 7-13.

Podo, F. (1990). Tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy (MRS) and imaging (MRI). *Biomed. Health Res. Eur. Commun. Newsl.*, 2: 9-10.

Podo, F., De Certaines, J.D. (1990). Contrast agents for MRI tissue characterization. *Farmaceutski Vestnik*, 41: 129-134.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Labbaye, C., Mattia, G., Fossati, C., Venturelli, D., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1990). Molecular mechanisms underlying erythropoiesis: cycling activity of adult BFU-e relates to their requirement for c-myc function and potential for HbF synthesis. *Int. J. Cell. Cloning*, 8: 314-334.

Istituto
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Sottoprogetto 2:
Immunologia

Coordinatore:
Giuseppe Vicari

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi immunologici di difesa contro i tumori è stata valutata l'attività citotossica di cellule NK e LAK di linfociti periferici umani nei riguardi di cellule con diverso grado di polichemoioresistenza. Sono state caratterizzate a livello fenotipico e funzionale sottopopolazioni linfocitarie (NK, T, TNK) del sangue circolante, che, pur possedendo fenotipi differenti (CD56⁺CD3⁻, CD3⁺TCR γ , CD56⁺CD3⁺ TCR α/β ⁺) dimostrano analogia attività citotossica naturale (non MHC ristretta). Sono stati inoltre condotti studi sia sull'effetto di anticorpi anti-CD11a/CD18 (LFA-1) e anti-CD2 sulla formazione di coniugati tra cellule NK o LAK e cellule bersaglio di differente suscettibilità sia sui meccanismi mediante i quali l'interleuchina 2 (IL-2) è in grado di modulare l'interazione tra cellule target e cellula effettrice.

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi di regolazione della risposta immunitaria è stato valutato l'effetto immunopotenziante di mannosproteine di *Candida albicans* sull'induzione di una risposta anticorpale primaria *in vitro*. E' continuato inoltre lo studio di precursori di cellule T autoreattive in pazienti affetti da echinococcosi e da sclerodermia e in individui a rischio di infezione da HIV.

Infine, gli studi di standardizzazione sono stati rivolti principalmente alla caratterizzazione di allergeni di *P. judaica* e *O. europea*, nonché alla valutazione dell'immunogenicità di un vaccino antiepatite A in associazione con vaccino antitetanico e alla ricerca di anticorpi anti-HCV in preparati di immunoglobuline per uso terapeutico.

Pubblicazioni:

Arancia, G., Malorni, W., Donelli, G. (1990). Cellular mechanisms of lymphocyte-mediated lysis of tumor cells. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (3/4): 369-384.

Boirivant, M., Quintieri, F., Pugliese, O., Famularo, G., Fais, S., Pallone, F. (1990). A limiting-dilution analysis of activated circulating B cells in Crohn's disease. *J. Clin. Immunol.*, 10 (2): 128-134.

Cianfriglia, M., Cenciarelli, C., Tombesi, M., Barca, S., Mariani, M., Morrone, S., Santoni, A., Samoggia, P. (1990). Murine monoclonal antibody recognizing a 90-kDa cell-surface determinant selectively lost by multidrug-resistant variants of CEM cells. *Int. J. Cancer*, **45**: 95-103.

Ciccione, E., Grossi, C.E., Malorni, W., Arancia, G., Mingari, M.C., Ferrini, S., Moretti, A., Moretta, L. (1990). Human lymphocytes expressing a TCR gamma/delta. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **26** (3/4): 349-356.

Del Gallo, F., Lombardi, G., Piccolella, E., Gilardini Montani, M.S., Del Porto, P., Pugliese, O., Antonelli, G., Colizzi, V. (1990). Increased autoreactive T-cell frequency in tuberculous patients. *Int. Arch. Appl. Immunol.*, **91**: 36-42.

Gentili, G., Wirz, M., Collotti, C., Vicari, G., Sernicola, L., Verani, P., Pizzocolo, G., Crovari, P., Icardi, G., Ortona, L., Tamburrini, E., Zanetti, A. (1990). Detection of anti-HIV antibodies in preparations of human immunoglobulins. A collaborative group study. *Res. Clin. Lab.*, **20** (2): 95-103.

Gilardini Montani, M.S., Del Gallo, F., Gobbi, M., Lombardi, G., Piccolella, E., Pugliese, O., Colizzi, V. (1990). Regulation of self-major histocompatibility complex reactive human T-cell clones. *Int. J. Immunopharmacol.*, **12** (3): 255-260.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Torosantucci, A., Giordani, L., Cassone, A. (1990). A mannoprotein constituent of *Candida albicans* cooperates with antigen in the induction of a specific primary antibody response in cultures of human lymphocytes. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, **4** (4): 142-149.

Luzzati, A.L., Pugliese, O., Giacomini, E., Giordani, L., Quintieri, F., Hraba, T., Mach, O., Krchnak, V., Vagner, J. (1990). Immunoregulatory effect of a synthetic peptide corresponding to a region of protein p24 of HIV. *Folia Biologica (Praha)*, **36**: 71-77.

Pini, C. (1990). Problemi connessi con i prodotti di biotecnologie. *Pro Pharmacopoea*, **2** (2): 51-52.

Pugliese, O., Quintieri, F., D'Ambrosio, A., Boirivant, M. (1990). Limiting dilution analysis of B cells. *EOS - J. Immunol. Immunopharmacol.*, **10** (1): 37-41.

Ramoni, C., Dupuis, M.L., Cenciarelli, C., Ciccolini, F., Cianfriglia, M. (1990). Susceptibility of multidrug-resistant human T-lymphoblastoid CEM cell line to cell-mediated cytotoxicity. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (3/4): 433-437.

Salvo, G., Samoggia, P., Bulgarini, D., Ruggeri, E., Mariani, G., Masciulli, R., Scalzo, S., Carlini, P., Bullo, A., Montesoro, E., Boccoli, G., Cerio, A.M., Testa, U., Calabresi, F., Peschle, C. (1990). Flow cytometric analysis of the lymphocyte subsets: kinetics in patients undergoing adoptive immunotherapy with high-dose IL-2. In: *Cytometry and monoclonal antibodies: research and clinical applications*. M. Vitale, S. Papa, S. Pessano (Eds). Milano, Ermes. p. 133-138.

Testa, U., Montesoro, E., Bulgarini, D., Samoggia, P., Masciulli, R., Habetswallner, D., Carè, A., Mariani, G., Giannella, G., Boccoli, G., Scalzo, S., Rocca, E., Sonsini, C., Salvo, G., Tritarelli, E., Cerio, A.M., Gengaro, A., Camagna, A., Calabresi, F., Isacchi, G., Peschle, C. (1990). Interleukin 2 in cancer therapy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (3/4): 283-334.

Trovato, M., Cianfriglia, M., Filetici, P., Mauro, M.L., Costantino, P. (1990). Expression of *Agrobacterium rhizogenes* RolB gene fusions in *Escherichia coli*: production of antibodies against the RolB protein. *Gene*, 87: 139-143.

Wirz, M., Gentili, G., Collotti, C. (1990). Tetanus vaccine: present status. In: *Bacterial vaccines*. A. Mizrahi (Ed.). New York, Alan R. Liss. p. 35-55.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 3:
Malattie ereditarie
ed errori congeniti
del metabolismo**

**Coordinatore:
Cesare Peschle**

Lo studio dei meccanismi di regolazione della sintesi dell'emoglobina è stato focalizzato principalmente sulla riattivazione dell'emoglobina fetale (HbF) in colture di progenitori eritroidi (BFU-e) adulti non purificati. L'aumento di HbF in colture mononucleate è mediato in parte da produzione di GM-CSF e/o IL-3 endogeni.

In colture clonogenetiche di BFU-e l'aggiunta di GM-CSF e/o IL-3 provoca apparentemente un aumento dose-dipendente delle cellule F e della relativa sintesi di HbF. Un aumento notevole di cellule F (> 50%) è stato osservato in colture di progenitori purificati in fase liquida trattati con dosi elevate di GM-CSF, IL-3 ed eritropoietina (Ep); quest'ultima da sola determina un incremento molto inferiore (5-10%) di cellule F ed, in combinazione a basse dosi con gli altri due fattori, un incremento del 25-30%. Sembra quindi che il GM-CSF e l'IL-3 agiscano a livello di progenitori eritroidi precoci (BFU-e) attraverso una modulazione del programma di sintesi della HbF.

Nel campo delle sindromi talassemiche sono proseguite le ricerche per caratterizzare i difetti molecolari che sono alla base dell' α -talassemia nella regione Puglia. Oltre a soggetti affetti da malattia da HbH, doppi eterozigoti per due differenti determinanti genetici, sono stati studiati 70 soggetti eterozigoti appartenenti a 45 differenti gruppi familiari, individuati in base ai parenti ematologici microcitemici o "borderline" ed ai valori di HbA₂ e HbF nella norma. I dati ottenuti hanno messo in evidenza la presenza di differenti mutazioni; in particolare una estesa delezione di 20,5 Kb è stata rilevata in tutti i pazienti HbH ed in 27 soggetti portatori e rappresenta quindi il più frequente difetto α^0 nell'area dell'Italia meridionale.

Per quanto riguarda il meccanismo di azione dei peptidi di cereali tossici nella malattia celiaca, sono in corso ricerche tendenti a valutare se linee mutate di frumenti tossici per i celiaci possano essere meglio tollerate da quest'ultimi. I risultati indicano che alcune varietà di frumenti

teneri, privati delle gamma e omega-gliadine, mostrano minore attività nei sistemi *in vitro* utilizzati. E' in corso la caratterizzazione della frazione peptidica C, responsabile della patologia; la separazione elettroforetica mostra la presenza di due distinte famiglie di peptidi con p.m. 8.000 e 10.000 d. Il "chitosano solubile" sembra in grado di legare la frazione C tossica.

Gli isoenzimi della fosfatasi alcalina intestinale nel liquido amniotico rivestono un particolare valore diagnostico nella fibrosi cistica poiché derivano esclusivamente dall'intestino fetale e la loro attività rispecchia fedelmente il passaggio del meconio nel liquido amniotico stesso. Per applicare la ricerca enzimatica alla diagnosi prenatale è necessario disporre di tecniche di identificazione e di dosaggio altamente sensibili e riproducibili. A questo scopo è stata messa a punto una metodica di cromatografia liquida ad alta pressione con la quale è iniziato il dosaggio nei liquidi amniotici di controllo per determinare gli intervalli di normalità.

Per approfondire i meccanismi che regolano l'espressione dei geni della coagulazione nell'ontogenesi sono state utilizzate linee umane di epatomi (Hp 3B, Hep G2 e PRF5) in cui l'espressione del fattore VII e X, ma non quella del fattore IX, riflette il "pattern" in epoca embrionale e fetale. Sono state impiegate alcune citochine e fattori di crescita, in particolare IL-6 e TGF- β , per identificare i fattori capaci di indurre o inibire la trascrizione. Il fattore X è espresso nella linea Hep 3B ma non è modulato dalle citochine utilizzate; il fattore IX non è espresso in questa linea e non può essere indotto. L'espressione del fibrinogeno invece viene aumentata di circa 10 volte da IL-6 ed è inibita da TGF- β .

E' in corso lo studio delle sequenze dei geni dei fattori VII e X; la porzione 5' del gene per il fattore X, di circa 3 Kb, è stata isolata, clonata e parzialmente sequenziata. Sono stati inoltre studiati gli effetti dei fattori di crescita IL-6 e GM-CSF a basse tensioni di ossigeno sull'attività clonoge-

netica di progenitori megacariocitici umani (CFU-MK e SFU-MK). Utilizzando anticorpi monoclonali contro il complesso della proteina GPII bIIIa si è dimostrato che il numero delle colonie è maggiore in condizioni di bassa tensione di ossigeno.

Pubblicazioni:

Auricchio, S., De Ritis, G., De Vincenzi, M., Magazzù, G., Maiuri, L., Mancini, E., Minetti, M., Saporà, O., Silano, V. (1990). Mannan and oligomers of N-Acetylglucosamine protect intestinal mucosa of coeliac patients with active disease from *in vitro* toxicity of gliadin peptides. *Gastroenterology*, 99: 973-978.

Auricchio, S., De Ritis, G., De Vincenzi, M., Maiuri, L., Mancini, E., Raia, V. (1990). Amines protect *in vitro* the coeliac small mucosa intestine from the damaging activity of gliadin peptides. *Gastroenterology*, 99: 1668-1674.

Bonamico, M., Lionetti, P., De Vincenzi, M. (1990). La dietoterapia della malattia celiaca. *Impegno Ospedaliero*, 11: 53-56.

De Vincenzi, M., De Ritis, G., Cardelli, M., Maiuri, L., Maialetti, F., Mancini, E., Dessi, M.R. (1990). Proteine dei cereali: biochimica e meccanismi di tossicità. *Impegno Ospedaliero*, 11: 3-10.

De Vincenzi, M., Maialetti, F., Mancini, E., Dessi, M.R. (1990). Identification by affinity chromatography of purified gliadin-peptides from hexaploid wheat. *Ital. J. Biochem.*, 39: 45-46.

Gabbianelli, M., Pelosi, E., Labbaye, C., Valtieri, M., Testa, U., Peschle, C. (1990). Reactivation of HbF synthesis in normal adult erythroid bursts by IL-3. *Br. J. Haematol.*, 74: 114-117.

Gabbianelli, M., Pelosi, E., Valtieri, M., Testa, U., Peschle, C. (1991). A model for reactivation of HbF synthesis in normal adult erythropoiesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 612.

Hassan, H.J., Leonardi, A., Chelucci, C., Mattia, G., Macioce, G., Guerriero, R., Russo, G., Mannucci, P.M., Peschle, C. (1990). Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the extrinsic pathway. *Blood*, 76: 1158-1164.

Mariani, G., Chistolini, A., Hassan, H.J., Gallo, E., Xigen, G., Papacchini, M., Di Paolantonio, T., Fantoni, A. (1990). Carrier detection for hemophilia B: evaluation of multiple polymorphic sites. *Am. J. Hematol.*, 33: 1-7.

Peschle, C., Gabbianelli, M., Labbaye, C., Testa, U., Pelosi, E., Valtieri, M., Camagna, A., Mastroberardino, G. (1990). Cellular aspects of human hematopoietic development. In: *Molecular biology of hematopoiesis*. L. Sachs, N.G. Abraham, C.J. Weidemann, A.S. Levine, G. Konvalinka (Eds). Andover (Hampshire), Intercept. p. 371-379.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Labbaye, C., Mattia, G., Fossati, C., Venturelli, D., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1990). Molecular mechanisms underlying erythropoiesis: cycling activity of adult BFU-e relates to their requirement for c-myb function and potential for HbF synthesis. *Int. J. Cell. Cloning*, 8: 314-334.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 4:
Malattie
cardiovascolari
e degenerative**

**Coordinatore:
Alfredo Cantafora**

Pubblicazioni:

Cinque delle sette linee di ricerca inizialmente previste per il sottoprogetto hanno potuto concretamente prendere l'avvio nel corso dell'anno 1990. Il lavoro intrapreso è stato, nella maggior parte dei casi, la naturale prosecuzione di precedenti programmi e si è concretizzato in un totale di 12 pubblicazioni scientifiche accettate da riviste internazionali.

Sono stati già compiutamente sviluppati aspetti tipicamente metodologici (metodiche cromatografiche per fosfolipidi e catecolammine), mentre sono necessariamente in corso di attuazione gli studi delle alterazioni biochimiche e metaboliche connesse ad importanti patologie degenerative (del sistema nervoso centrale ed epatiche). Si vuole evidenziare il positivo avvio di uno studio epidemiologico, condotto con tecniche di biologia molecolare, sul ruolo del polimorfismo genetico dell'apolipoproteina B nell'infarto del miocardio.

Angelico, M., Alvaro, D., Masella, R., Cantafora, A. (1990). Methodological aspects of the enzymatic characterization of the hepatic microsomal system. In: *Systematic and quantitative hepatology*. G. Molino, P. Avagnina (Eds). Milano, Masson. p. 77-84.

Ariosto, F., Riggio, O., Cantafora, A., Seri, S., Gaudio, E., Merli, M., Romiti, A., Capocaccia, L. (1990). Zinc status in carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in the rat. In: *Chronic liver damage*. M.U. Dianzani, P. Gentilini (Eds). Amsterdam, Elsevier Publisher BV. p. 101-105.

Belliardo, F., Lucarelli, C. (1990). Micro-scale liquid chromatographic method for the determination of bamifylline and its major metabolite in human plasma. *J. Chromatogr.*, 535: 305-307.

Biondi, P.A., Ceciliani, F., Gandini, C., Lucarelli, C. (1990). Modified high-performance liquid chromatographic determination of diamine oxidase activity in plasma. *J. Chromatogr.*, 507: 333-337.

Bravo, E., Cantafora, A. (1990). Hepatic uptake and processing of free cholesterol from different lipoproteins with and without sodium taurocholate administration. An *in vivo* study in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1045: 74-80.

Cantafora, A., Cardelli, M., Masella, R. (1990). Separation and determination of molecular species of phosphatidylcholine in biological samples by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 507: 339-349.

Di Biase, A., Salvati, S., Serlupi Crescenzi, G. (1990). Lipid profile of rat myelin subfractions. *Neurochem. Res.*, 15: 519-522.

Gentili, P., Pelloso, R., La Rosa, C., Galzigna, L., Lucarelli, C. (1990). Absorption, distribution, metabolism, and excretion of 2-(2-thiophenecarboxythio)-N-(dihydro-2-(3H)-thiophenone-3-yl)-propionamide in the rat. *Arzneim. Forschung Drug Res.*, 40 (11): 1214-1217.

Guida, E., Codini, M., Palmerini, C.A., Fini, C., Lucarelli, C., Floridi, A. (1990). Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of desmosines in tissues. *J. Chromatogr.*, 507: 51-57.

Lucarelli, C., Radin, L., Corio, R., Eftimiadi, C. (1990). HPLC applications in bacteriology. I. Determination of metabolites. *J. Chromatogr.*, 515: 415-434.

Salvati, S., Attorri, L., Confaloni, A., Di Biase, A. (1990). Lipid changes in central nervous system membranes in experimental allergic encephalomyelitis. *Neurochem. Res.*, 15: 1051-1053.

Salvati, S., Confaloni, A., Di Biase, A., Attorri, L., Serlupi Crescenzi, G. (1990). Biochemical changes in central nervous system membranes in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *Mol. Biochem. Neuropathol.*, 12: 229-241.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 5:
Basi molecolari
delle neoplasie
e dello sviluppo**

**Coordinatore:
Cesare Peschle**

Nel campo di studio sulle basi molecolari dello sviluppo sono proseguite le ricerche per caratterizzare il locus HOX-5 umano. I geni HOX 5.5 e 5.6 sono stati isolati, clonati, e parzialmente sequenziati; inoltre sono state sottoclonate alcune regioni da utilizzare come "probes" per studi di espressione. Sono stati caratterizzati dal punto di vista strutturale i trascritti del gene HOX 5.1 e sequenziati i cDNA di geni HOX 5.2 e HOX 5.3: è stata clonata la regione del promotore del gene HOX 5.2 ed è stata identificata la zona che interagisce con omeoproteine dello stesso "cluster" ed in grado di mediare la transattivazione dei prodotti dei geni HOX 5.2 e 5.3.

Infine l'espressione di omeogeni umani appartenenti ai "clusters" 1, 2, 3 e 5 è stata studiata in cellule di sangue periferico adulto ed in linee cellulari provenienti da leucemie linfoidi acute B e T è stata notata un'espressione costante del gene HOX 2.6 sia nei linfociti normali NK sia nella maggioranza delle linee leucemiche.

Per quanto riguarda i protooncogeni è stata studiata l'espressione del gene c-fes in tessuti murini, disponibili dal concepimento all'età adulta. L'analisi dei livelli del mRNA ha messo in evidenza una positività negli stessi tessuti che erano precedentemente già risultati positivi nell'uomo; tuttavia l'espressione si spegne in tempi diversi nei vari tessuti.

E' stata anche studiata l'espressione ed il ruolo funzionale del c-myb nei progenitori eritroidi purificati utilizzando oligomeri "anti-sense" ed è stata notata una correlazione diretta tra affetto inibitorio dell'anti-myb ed attività ciclante dei progenitori. Inoltre è stato messo a punto un sistema semiquantitativo per dosare i livelli di mRNA del c-myb e si è evidenziato che il massimo livello di espressione si ha nello stadio differenziativo delle CFU-E e coincide quindi con il picco di attività ciclante.

L'espressione degli oncogeni c-myc, k-ras, h-ras è stata analizzata in varianti metastatizzanti di cellule leucemiche di Friend (FLC) rispetto ai cloni parentali. Non si sono

messe in evidenza differenze fra i vari cloni e questo suggerisce che l'insorgere del fenotipo metastatico è indipendente da alterazioni delle sequenze genetiche analizzate. E' stato inoltre isolato e caratterizzato un ibridoma che produce un anticorpo monoclonale IgG2a fortemente correlato all'antigene gp70 codificato dal gene env del virus di Friend, e quindi in grado di riconoscere due bande da 65-80 KD sulla membrana plasmatica di varianti del FLC. Il trattamento con tale anticorpo di topi inoculati con FLC metastatizzanti ha mostrato un potente effetto antitumorale e antimetastatico rispetto ad anticorpi di controllo.

E' stato completato lo studio ultrastrutturale dei glicosaminoglicani solfati della membrana basale di adenocarcinomi coloretali: l'espressione di questi componenti non è correlabile al fenotipo morfologico delle neoplasie, ma i "markers" potrebbero essere utilizzati in una valutazione prognostica. E' stato anche effettuato uno studio ultrastrutturale sulla localizzazione di laminina e fibronectina nella mucosa rettocolica normale. Infine lo studio dell'espressione della regione organizzatrice nucleare nei nuclei della mucosa rettocolica normale, displastica e neoplastica, suggerisce una possibile utilizzazione dei "markers" nella diagnosi differenziale tra displasia severa e carcinoma.

Per quanto riguarda gli studi volti a stabilire un modello di crescita e mantenimento *in vitro* di tessuti di fegato fetale umano, sono state coltivate per mesi complesse strutture cellulari (epatociti-cellule endoteliali-cellule ematopoietiche) in grado di supportare il mantenimento della componente eritropoietica per 1-2 mesi. E' stato messo in evidenza che nelle colture *in vitro* permane la secrezione dei sali biliari e la biosintesi endogena di taurina, che nell'uomo adulto è presente esclusivamente per assunzione alimentare. Inoltre, poiché la componente ematopoietica del fegato fetale comprende verosimilmente l'intera gerarchia dei progenitori più alti e delle cellule staminali, è stato iniziato uno studio di purificazione dei progenitori ematopoieti-

ci e la loro fenotipizzazione antigenica allo scopo di ottenere la purificazione e caratterizzazione dei compartimenti staminali.

Pubblicazioni:

Belardelli, F., Gessani, S., Borghi, P., Ciolli, V., Di Marzio, P. (1990). Modelli *in vitro* per studi sul differenziamento cellulare e sul meccanismo di azione di citochine. In: *Argomenti di laboratorio per l'oncologia*. Brescia, Clas International. p. 57-79.

Caracciolo, D., Venturelli, D., Valtieri, M., Peschle, C., Gewirtz, A.M., Calabretta, B. (1990). Stage-related proliferative activity determines c-myc functional requirements during normal human hematopoiesis. *J. Clin. Invest.*, 85: 51-55.

Cianetti, L., Di Cristofaro, A., Zappavigna, V., Bottero, L., Boccoli, G., Testa, U., Russo, G., Boncinelli, E., Peschle, C. (1990). Molecular mechanisms underlying the expression of the human HOX-5.1 gene. *Nucleic. Acids Res.*, 18: 4361-4368.

Ciolli, V., Sestili, P., Brigato, M., Gabriele, L., Varano, F., Locardi, C., Belardelli, F. (1990). Experimental design for the evaluation of the antitumor action of cytokines. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (3/4): 441-452.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Isacchi, G., Peschle, C. (1990). "Pure" human hematopoietic progenitors: permissive action of basic fibroblast growth factor. *Science*, 249: 1561-1564.

Gresser, I., Maury, C., Carnaud, C., De Maeyer, E., Maunoury, T., Belardelli, F. (1990). Antitumor effects of interferon in mice injected with interferon-sensitive and interferon-resistant Friend erythroleukemia cells. VIII. Role of the immune system in the inhibition of visceral metastases. *Int. J. Cancer.*, 46: 468-474.

Malchiodi Albedi, F., Cassano, A.M., Ciaralli, F., Taruscio, D., Giuliani A., Donelli, G. (1990). Ultrastructural immunolocalization of laminin and fibronectin in human large intestinal mucosa. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 22 (1): 153-158.

Mingazzini, P.L., Scucchi, L., Di Stefano, D., Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Falchi, M., Cristofaro, G. (1990). Interphasic nucleolar organizer regions in colorectal dysplastic and neoplastic lesions. In: *Hereditary colorectal cancer*. J. Utsunomiya, T. Lynch (Eds). Tokyo, Springer Verlag. p. 393-398.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Tuggle, C.K., Zakany, J., Cianetti, L., Peschle, C., Nguyen Huu, M.C. (1990). Region-specific enhancers near two mammalian homeo box genes define adjacent rostrocaudal domains in the central nervous system. *Genes and Development*, 4: 180-189.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Labbaye, C., Mattia, G., Fossati, C., Venturelli, D., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1990). Molecular mechanisms underlying erythropoiesis: cycling activity of adult BFU-e relates to their requirement for c-myc function and potential for HbF synthesis. *Int. J. Cell. Cloning*, 8: 314-334.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

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

**Coordinatore:
Filippo Belardelli**

I temi principali di ricerca sono stati: 1) interazione tra agenti antitumorali e strutture subcellulari; 2) meccanismo di azione antitumorale di citochine; 3) nuovi agenti citostatici selettivi. Per quanto concerne il tema 1, è stato evidenziato: a) il ruolo del citoscheletro come "target" nel meccanismo di azione delle antracicline; b) l'aumento del danno da ipertermia su cellule tumorali dopo pretrattamento con liposomi. Sono stati altresì sviluppati modelli per lo studio dei fenomeni di sofferenza cellulare mediata da agenti chimici, fisici o biologici, evidenziando le modificazioni e i "target" subcellulari nei processi di morte cellulare. Per quanto riguarda il tema 2, sono stati forniti esempi dell'interesse di base e preclinico di studi sull'azione antitumorale di citochine in modelli animali e sono stati evidenziati alcuni meccanismi immunologici rilevanti nell'azione antitumorale di interferon e altre citochine (IL-1 e IL-2), in terapie semplici o combinate. Infine, è stato definito l'effetto inibitorio di oligomeri antisense c-myb su cellule progenitrici umane, evidenziando che la sensibilità agli oligomeri e l'attività ciclante delle cellule correlano direttamente con l'espressione dell'mRNA di c-myb; questi dati rappresentano un background importante per studi miranti ad effetti citostatici selettivi sulle cellule tumorali mediante anti-RNA specifici.

Pubblicazioni:

Bellomo, G., Mirabelli, F., Richelmi, R., Malorni, W., Iosi, F., Orrenius, S. (1990). The cytoskeleton as a target in quinone toxicity. *Free Radiat. Res. Commun.*, 8: 391-399.

Bellomo, G., Mirabelli, F., Vairetti, M., Iosi, F., Malorni, W. (1990). Cytoskeleton as a target in menadione-induced oxidative stress in cultured mammalian cells. Biochemical and immunocytochemical features. *J. Cell. Physiol.*, 143: 118-128.

Bravo, E., Carpinelli, G., Proietti, E., Belardelli, F., Cantafora, A., Podo, F. (1990). Alterations of lipid composition in Friend Leukemia cell tumors in mice treated with tumor necrosis factor α . *FEBS Lett.*, 260: 220-224.

Caracciolo, D., Venturelli, D., Valtieri, M., Peschle, C., Gewirtz, A.M., Calabretta, B. (1990). Stage-related proliferative activity determines c-myb functional requirements during normal human hematopoiesis. *J. Clin. Invest.*, 85: 55-61.

Ciulli, V., Sestili, P., Brigato, M., Gabriele, L., Varano, F., Locardi, C., Belardelli, F. (1990). Experimental design for the evaluation of the antitumor action of cytokines. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26: 441-452.

Gresser, I., Maury, C., Bandu, M.T., Belardelli, F. (1990). Importance of interferon alpha in the resistance of allogenic C57B1/6 mice to the multiplication of Friend erythroleukemia cells in the liver. *Int. J. Cancer*, 45: 364-371.

Gresser, I., Maury, C., Carnaud, C., De Mayer, E., Maunoury, M.T., Belardelli, F. (1990). Antitumor effects of interferon in mice injected with interferon-sensitive and interferon-resistant Friend erythroleukemia cells. VIII. Role of the immune system in the inhibition of visceral metastases. *Int. J. Cancer*, 46: 468-474.

Laudonio, N., Marocci, L., Arancia, G., Calcabrini, A., Del Bufalo, D., Greco, C., Zupi, G., Mavelli, I., Pedersen, J. Z., Bozzi, A., Mondovì, B. (1990). Enhancement of hyperthermic damage on M14 melanoma cells by liposome pretreatment. *Cancer Res.*, 50: 5119-5126.

Malorni, W., Fiorentini, C., Paradisi, S., Giuliano, M., Mastrantonio, P., Donelli, G. (1990). Surface blebbing and cytoskeletal changes induced *in vitro* by toxin B from *Clostridium difficile*: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Exp. Mol. Pathol.*, 52: 340-356.

Malorni, W., Indovina, P.L., Arancia, G., Meschini, S., Santini, M.T. (1990). Effects of cesium on *in vitro* myoblast differentiation: an electron microscopy study. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 26: 399-410.

Malorni, W., Iosi, F., Falchi, M., Donelli, G. (1990). On the mechanism of cell internalization of chrysotile fibers: an immunocytochemical and ultrastructural study. *Environ. Res.*, 52: 164-177.

Molinari, A., Calcabrini, A., Crateri, P., Arancia, G. (1990). Interaction of anthracycline antibiotics with cytoskeletal components of cultured carcinoma cells (CG5). *Exp. Mol. Pathol.*, 53: 11-33.

Peschle, C., Gabbianelli, M., Labbaye, C., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Camagna, A., Mastroberardino, G. (1990). Cellular aspects of human hematopoietic development. In: *Molecular biology of*

hematopoiesis. L. Sachs, N.G. Abraham, C.J. Weidemann, A.S. Levine, G. Konwalinka (Eds). Andover (Hampshire), Intercept. p. 371-379.

Santini, M.T., Indovina, P.L., Simmons, J.R., Peterson, S.W. (1990). Human erythrocyte insulin receptor down-regulation is accompanied by a transient decrease in membrane order. *Biochim. Biophys. Acta*, 1054: 333-336.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Labbaye, C., Mattia, G., Fossati, C., Venturelli, D., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1990). Molecular mechanisms underlying erythropoiesis: cycling activity of adult BFU-e relates to their requirement for c-myc function and potential HbF synthesis. *Int. J. Cell. Cloning*, 8: 314-334.

Yasui, H., Proietti, E., Vignaux, F., Eid, P., Gresser, I. (1990). Inhibition by mouse IFN-alpha/beta of the multiplication of resistant Friend erythroleukemia cells cocultured with mouse hepatocytes. *Cancer Res.*, 50: 3533-3539.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 7:
Progettazione
e valutazione
di tecnologie
biomediche**

**Coordinatore:
Aurelia Sargentini**

L'attività svolta ha avuto per scopo principale la definizione di metodologie e la progettazione e messa a punto di sistemi di acquisizione, anche per definire le caratteristiche di quei dispositivi medici, sia attivi che non attivi, più critici e che quindi richiedono la maggior attenzione per il rilevamento *in vitro* delle loro caratteristiche che permettono la sopravvivenza del paziente. Si tratta di quei dispositivi, "pacemakers", valvole cardiache, protesi verso i quali la stessa Comunità Europea volge attenzione nel definire i "requisiti essenziali" che devono possedere per avere libero mercato. Tali requisiti dovranno essere certificati o dalle stesse ditte produttrici, se queste producono secondo regole di qualità stabilite da standard, o da istituti accreditati. Tali istituti, almeno per alcuni prodotti di interesse strategico per l'industria biomedica italiana, non esistono nel nostro paese e la competenza è presente solo presso l'Istituto Superiore di Sanità dove si svolgono ricerche nel campo; competenza riconosciuta anche dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica che gli ha affidato la valutazione di tecnologie cardiovascolari progettate e realizzate nell'ambito del programma nazionale di ricerca nel settore.

Protocolli valutativi e sistemi di misura sono stati progettati e realizzati per alcuni dispositivi cardiovascolari e per il rilevamento delle caratteristiche di materiali odontoiatrici. Sono stati altresì progettati e realizzati nuovi sistemi di rilevamento del movimento anche come contributo a studi di modellistica utili per la progettazione di protesi, partecipando inoltre al Progetto AIM (Advanced Informatics in Medicine) della CEE.

Nell'ambito di un'azione concertata del programma di ricerca medica della CEE si è contribuito allo studio e alla realizzazione di un modello di "data base" della strumentazione biomedica presente sul mercato europeo; tale "data base" servirà da modello a quello che la DG-III della CEE deve predisporre e che è condizionante alla realizzazione di un sistema di "alerts" e "allarmi" necessario nel momento in cui si avrà la liberalizzazione del mercato della strumentazione biomedica.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Publicazioni:

Barbaro, V., Bartolini, P., Caiazza, S., Chistolini, P., Ialongo, D. (1990). Cardiac pacing leads. In: *Blood compatible materials and devices: perspectives towards the 21st century*. C.P. Sharma, M. Szycher (Eds). Basel, Technomic Publishing AG.

Barbaro, V., Daniele, C., Grigioni, M., Sargentini, A. (1990). Valutazione *in vitro* delle protesi valvolari cardiache. In: *Atti del 6. Congresso nazionale S.I.A.Te.C.* (Società Italiana Applicazioni Tecnologiche in Chirurgia). Bologna, 16-19 settembre 1990. Bologna, Monduzzi Editore. p. 315-322.

Bianchi, G., Gazzani, F., Macellari, V. (1990). The COSTEL system for human motion measurement and analysis. In: *Proceedings of the Mini-symposium on: Image-based motion measurement*. La Jolla, Ca (USA), August 31 - September 1, 1990. J.S. Walton (Ed.). Washington, SPIE. Vol. 1356, p. 38-50.

Caiazza, S., Falcinelli, G., Pintucci, S. (1990). Exceptional case of bone resorption in an osteo-odonto-keratoprosthesis: a SEM and X-ray microanalysis study. *Cornea*, 9: 23-27.

Caiazza, S., Pintucci, S., Taruscio, D., Formisano, G., Donelli, G. (1990). Biomaterial centered infection of the transcutaneous Pintucci's keratoprosthesis. In: *Biomaterials in ophthalmology*. R. Caramazza, P. Versura (Eds). Bologna, Studio E.R. Congressi. p. 157-163.

Ialongo, D., Barbaro, V., Bartolini, P., Angeloni, A. (1990). A pacemaker oriented DBMS of the Italian market. *Cardiostimolazione*, 8 (6): 99-100.

Pintucci, F., Pintucci, S., Caiazza, S. (1990). State of the art of keratoprostheses implants. In: *Biomaterials in ophthalmology*. R. Caramazza, P. Versura (Eds). Bologna, Studio E.R. Congressi. p. 125-129.

Pintucci, S., Pintucci, F., Caiazza, S. (1990). The Pintucci's biointegrable keratoprosthesis: an up to date. In: *Biomaterials in ophthalmology*. R. Caramazza, P. Versura (Eds). Bologna, Studio E.R. Congressi. p. 137-142.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 8:
Biologia
e fisiopatologia
comportamentale**

**Coordinatore:
Giorgio Bignami**

Continuando un programma pluriennale di ontogenesi e teratologia comportamentale nel topo, la ricerca ha documentato: 1) notevoli differenze di andamento ontogenetico dell'analgnesia e delle variazioni di attività locomotorie prodotte dallo stimolante GABAergico muscimolo; 2) effetti opposti, in funzione del ceppo, del trattamento barbiturico prenatale sulle successive cure materne ai piccoli; 3) un aumento dell'aggressività materna verso maschi non familiari nelle femmine esposte in utero a trattamenti benzodiazepinici.

Le esperienze sul topo adulto hanno mostrato un maggior rilascio di NGF salivare, a seguito di interazioni aggressive, nei topi "dominanti" rispetto ai "subordinati" e documentato i siti ipotalamici di attivazione della produzione e di rilascio del NGF. A livello ontogenetico si sono precisate le differenze tra gli effetti di NGF, EGF, bFGF e IGF sulla maturazione di diverse risposte comportamentali, mentre si è avviato il lavoro sulla plasticità del sistema olfattivo nel contesto delle interazioni madre-piccoli.

E' stato messo a punto e validato un test non parametrico per la valutazione delle interazioni tra fattori tra- ed entro-soggetti in un disegno "split-plot" ed è stata inoltre formalizzata, in uno studio epidemiologico, la strategia di valutazione del rischio relativo in presenza di confondimento.

Infine si sono compiute una serie di operazioni preliminari utili all'avvio del lavoro sperimentale, sia presso l'Istituto di Psicologia del CNR con la messa a punto di test per la valutazione nel *Cebus* delle prestazioni di uso di strumenti sia presso l'ISS con l'acquisizione e la messa a punto del dispositivo per la registrazione telemetrica di parametri fisiologici di base.

Pubblicazioni:

Alleva, E., Aloe, L. (1989, pubbl. 1990). Physiological roles of nerve growth factor in adult rodents: a biobehavioral perspective. *Int. J. Comp. Psychol.*, 2 (4): 213-230.

Alleva, E., Calamandrei, G. (1989, pubbl. 1990). I fattori di crescita polipeptidici nell'ontogenesi del sistema nervoso: implicazioni per la teratologia comportamentale. *Rass. Clin. Sci.*, 65: 126-130.

Alleva, E., Calamandrei, G. (1990). Polypeptide growth factors in mammalian development: some issues from neurotoxicology, and behavioral teratology studies. *Neurotoxicology*, 11: 293-304.

Aloe, L., Alleva, E., De Simone, R. (1990). Changes of NGF level in mouse hypothalamus following intermale aggressive behaviour: biological and immunohistochemical evidence. *Behav. Brain Res.*, 39: 53-61.

Bignami, G. (1990). Modèles animaux et modèles cliniques en psychiatrie et en psychopharmacologie. In: *Psychologie et cerveau*. X. Seron (Ed.). Paris, Presses Universitaires de France. p. 223-253.

Bignami, G., Cuomo, V. (1989, pubbl. 1990). Lo sviluppo della tossicologia e teratologia neurocomportamentale negli ultimi venti anni. *Rass. Clin. Sci.*, 65: 120-124.

Chiarotti, F. (1990). Test non parametrico per la valutazione dell'interazione tra il fattore tra- ed il fattore entro-soggetti in un disegno sperimentale a misure ripetute. In: *Atti della 35. Riunione scientifica della Società Italiana di Statistica*. Società Italiana di Statistica (Ed.). Padova, CEDAM. Vol. 2, p. 309-316.

Cuomo, V., Cagiano, R., Bignami, G. (1989, pubbl. 1990). Alterazioni neurocomportamentali prodotte dalla somministrazione prenatale e postnatale di farmaci psicotropi. *Rass. Clin. Sci.*, 65: 132-136.

D'Amore, A., Pieretti, S., Palazzesi, S., Pezzini, G., Chiarotti, F., Scorza, T., Loizzo, A. (1990). MIF-1 can accelerate neuromotor, EEG and behavioral development in mice. *Peptides*, 11: 527-532.

De Simone, R., Alleva, E., Tirassa, P., Aloe, L. (1990). Nerve growth factor released into the bloodstream following intraspecific fighting induces mast cell degranulation in adult male mice. *Brain Behav. Immunol.*, 4: 74-81.

Gringeri, A., Chiarotti, F., Ghirardini, A., Schinaia, N. (1990). Storia naturale dell'infezione da HIV nei coagulopatici congeniti italiani. In: *AIDS e sindromi correlate*. Atti del 3. Convegno nazionale. Napoli, 10-12 novembre 1989. F. De Lorenzo, M. Piazza (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 281-285.

Laviola, G., Alleva, E. (1990). Ontogeny of muscimol effects on locomotor activity, habituation, and pain reactivity in mice. *Psychopharmacology*, 102: 41-48.

Laviola, G., Sedowofia, K., Innes, J., Clayton, R., Manning, A. (1990). Genetic differences in maternal behaviour patterns in mice administered phenobarbital during pregnancy. *Psychopharmacology*, 102: 383-390.

Levi-Montalcini, R., Aloe, L., Alleva, E. (1990). A role for nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Progr. Neuroendocrinimmunol.*, 3: 1-10.

Maestripieri, D., Alleva, E. (1990). Maternal aggression and litter size in the female house mouse. *Ethology*, 84: 27-34.

Maestripieri, D., De Simone, R., Aloe, L., Alleva, E. (1990). Social status and nerve growth factor serum levels after agonistic encounters in mice. *Physiol. Behav.*, 47: 161-164.

Raschetti, R., Berry, D., Caffari, B., Chiarotti, F., Da Cas, R., Del Valle, M.L., De Rosis, F., Fortini, M., Garwood, G., Giancaspro, A., Guidetti, L., Katsanou, N., Maggini, M., Manfredi, U., Menniti Ippolito, F., Molina, F.J., Pizzutilo, S., Ruggieri, C., Zambon, F. (1990). A knowledge based environment for epidemiology and biostatistics. In: *Key trends in information and communication technologies for health care in Europe*. Sevilla, Bouncopy. p. 9-16.

Visalberghi, E. (1990). Influences of aversive factors on innovative behaviour in primates. In: *Fear and defence*. P.F. Brain, et al. (Eds). London, Harwood Academic Publishers. p. 309-328.

Visalberghi, E. (1990). La ricerca primatologica e la teoria dell'origine sociale dell'intelligenza. *Sistemi Intelligenti*, 2: 347-364.

Visalberghi, E. (1990). Tool use in *Cebus*. *Folia Primatol.*, 54: 146-154.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 9:
Neurobiologia**

**Coordinatore:
Giulio Levi**

Le ricerche effettuate hanno dato risultati interessanti nei vari campi oggetto di studio. In particolare, è stato osservato che la proliferazione e la scelta della via differenziativa di cellule progenitrici gliali sono influenzate da fattori presenti nella matrice extracellulare prodotta da cellule astrocitarie e dalla densità cellulare. Sono state inoltre studiate interazioni antigene-specifiche tra cellule gliali della genealogia O-2A con linee di linfociti T, ed è iniziato uno studio sull'espressione di molecole immunoregolarie da parte di astrociti umani in coltura.

E' stato caratterizzato il meccanismo con cui l'attivazione dei recettori per gli aminoacidi eccitatori di tipo non-NMDA provoca la liberazione di aminoacidi endogeni da parte di neuroni in coltura, la liberazione di [³H]GABA da parte di una sottopopolazione astrocitaria. Sono stati determinati i siti e le fasi di fosforilazione della proteina sinapsina I, è stata studiata l'espressione della proteina del citoscheletro fodrina nel corso dello sviluppo del cervelletto *in vivo ed in vitro*, e sono state analizzate le modalità di degradazione della fodrina in rapporto all'attivazione di recettori di tipo NMDA in granuli cerebellari in coltura. Sono stati individuati i fattori fisiologici (fosfolipidi acidi ed alcune componenti proteiche presenti nella placenta umana) che regolano l'attività di un enzima lisosomiale responsabile della idrolisi degli sfingolipidi, la glucosilceramidasi, e ne è stato caratterizzato il meccanismo di azione. Infine, sono stati studiati parametri della ossigenazione cerebrale e muscolare mediante tecniche non invasive di spettroscopia infrarosso e di spettroscopia laser, ed è stata analizzata la cinetica di riduzione di radicali nitrossidi cerebrali in rapporto alla ossigenazione, mediante spettroscopia di risonanza di spin elettronico.

Pubblicazioni:

Allinquant, B., D'Urso, D., Almazan, G., Colman, D.R. (1990). Transfection of transformed *Shiverer* mouse glial cell lines. *Dev. Neurosci.*, 12: 340-348.

Allinquant, B., Staugaitis, S.M., D'Urso, D., Almazan, G., Chin, S., Brophy, P.J., Colman, D.R. (1990). Expression of nervous system cDNAs in glial and non-glial cell lines. In: *Cellular and molecular biology of myelination*. G. Jeserich, et al. (Eds). Berlin, Springer Verlag. (NATO ASI Series, H43). p. 329-339.

Aloisi, F., Sun, D., Levi, G., Wekerle, H. (1990). Establishment of a permanent rat brain-derived glial cell line as a source of purified oligodendrocyte-type 2 astrocyte lineage cell populations. *J. Neurosci. Res.*, 27: 16-24.

Aloisi, F., Wekerle, H. (1990). Immune reactivity in the central nervous system: intercellular control of the expression of major histocompatibility antigens. In: *Differentiation and functions of glial cells*. G. Levi (Ed.). New York, Alan R. Liss. p. 371-378.

Ceccarini, M., Macioce, P., Di Stasi, A.M.M., Gallo, V., Petrucci, T.C. (1990). Developmental expression of cytoskeletal proteins in primary cultures of rat cerebellar granule cells. In: *Regulation of gene expression in the nervous system*. A.M. Giuffrida Stella, et al. (Eds). New York, Wiley-Liss. p. 429-431.

Colman, D.R., Staugaitis, S.M., D'Urso, D., Sinoway, M.P., Allinquant, B., Bernier, L., Mentaberry, A., Stempak, J.G., Brophy, P.J. (1990). Physiologic properties of myelin proteins revealed by their expression in non-glial cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 605: 294-301.

D'Urso, D., Brophy, P.J., Staugaitis, S.M., Gillespie, C.S., Frey, A.B., Stempak, J.G., Colman, D.R. (1990). Protein zero of peripheral nerve myelin: biosynthesis, membrane insertion, and evidence for homotypic interaction. *Neuron*, 2: 449-460.

D'Urso, D., Staugaitis, S.M., Allinquant, B., Frey, A., Brophy, P., Colman, D.R. (1990). Studies on myelin assembly: biosynthesis and *in vitro* expression of Po. In: *Differentiation and functions of glial cells*. G. Levi (Ed.). New York, Alan R. Liss. p. 317-324.

Ferrari, M., Colacicchi, S., Gualtieri, G., Santini, M.T., Sotgiu, A. (1990). Whole mouse nitroxide free radical pharmacokinetics by low frequency electron paramagnetic resonance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166: 168-173.

Ferrari, M., Golditz, P., Valimaki, I. (1990). Cerebral blood flow measurement techniques in newborns. In: *Advances in perinatal medicine*. E.V. Cosmi, G.C. Di Renzo, D.F. Hawkins (Eds). London, Harwood Academic Publishers. Vol. 2, p. 114-126.

Ferrari, M., Hanley, D.F., Traystman, R.J., Wilson, D.A. (1990). Near infrared brain sensor devices. In: *Computers and perinatal medicine*. K. Maeda, M. Hogaki, H. Nakano (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. p. 205-211. (Excerpta Medica International Congress Series, 907).

Ferrari, M., Hanley, D.F., Wilson, D.A., Traystman, R.J. (1990). Cerebral cytochrome-c-oxidase copper band quantification in perfluorocarbon exchange transfused cats. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 265: 85-93.

Ferrari, M., Hanley, D.F., Wilson, D.A., Traystman, R.J. (1990). Identification of redox changes in cat cerebral cytochrome-c-oxidase copper band after blood-perfluorochemical emulsion (FC-43) exchange. *Am. J. Physiol.*, 58: H1706-H1713.

Ferrari, M., Pietraforte, D. (1990). Neonatal brain function monitoring by near infrared optical methods. In: *Advances in perinatal medicine*. D.F. Hawkins, E.V. Cosmi, G.C. Di Renzo (Eds). London, Harwood Academic Publishers. Vol. 2, p. 127-140.

Gallo, V., Bertolotto, A. (1990). Extracellular matrix of cultured glial cells: selective expression of chondroitin 4-sulfate by type-2 astrocytes and their progenitors. *Exp. Cell. Res.*, 187: 211-223.

Gallo, V., Di Stasi, A.M.M., Ceccarini, M., Petrucci, T.C. (1990). Excitatory amino acids induce calcium/calpain I-dependent proteolysis of brain spectrin in cultured central neurones. In: *Neurotoxicity of excitatory amino acids*. H. Harroks, *et al.* (Eds). New York, Raven Press. (Fidia Research Foundation Symposium Series, 4).

Gallo, V., Giovannini, C., Levi, G. (1990). Modulation of non-N-methyl-D-aspartate receptors in cultured cerebellar granule cells. *J. Neurochem.*, 54: 1619-1625.

Gallo, V., Usowicz, M.M., Cull Candy, S.G., Levi, G. (1990). Excitatory amino acid receptors and channels in cultured glial cells. In: *Differentiation and functions of glial cells*. G. Levi (Ed.). New York, Alan R. Liss. p. 253-264.

Levi, G., Aloisi, F., Agresti, C. (1990). Cellular interactions promoting the oligodendroglial differentiation of bipotential glial precursors in culture. In: *Differentiation and functions of glial cells*. G. Levi (Ed.). New York, Alan R. Liss. p. 25-35.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Vaccaro, A.M., Salvioli, R., Gallozzi, E., Ciaffoni, F., Tatti, M. (1990). Effect of experimental conditions on the appearance of distinct forms of placental glucosylceramidase: use of gel filtration analysis as a means of ascertaining their occurrence. *Biochim. Biophys. Acta*, 1047: 57-62.

Vaccaro, A.M., Tatti, M., Salvioli, R., Ciaffoni, F., Gallozzi, E. (1990). Correlation between the activity of glucosylceramidase and its binding to glucosylceramide-containing liposomes. Role of acidic phospholipids and fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1033: 73-79.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

**Sottoprogetto 10:
Epidemiologia
delle malattie
cronico-degenerative**

**Coordinatore:
Alessandro Menotti**

L'avvio del sottoprogetto è stato caratterizzato da attività preliminari di tipo metodologico per le linee che rappresentano operazioni completamente nuove, mentre sono già divenuti disponibili risultati concreti da parte di linee che rappresentano la continuazione o l'evoluzione di attività già presenti nel progetto precedente.

Nel settore della patologia neonatale il coordinamento del sistema di registrazione delle malformazioni congenite ha documentato la stabilità della loro incidenza, eccetto che per quelle dimostrabili con diagnosi prenatale. Contemporaneamente è stato avviato uno studio sugli effetti del consumo di alcool in gravidanza.

Nel settore fattori di rischio e speranza di vita, in attesa di disporre dei dati di mortalità dello studio principale, è proseguita l'identificazione di fattori di rischio negli studi che fanno da background metodologico (Seven Countries, ERICA). Sono state tra l'altro confermate le relazioni "J-shaped" tra consumo di alcool e la mortalità per varie cause.

Lo studio sulle caratteristiche predisponenti lo stato psicofisico dell'anziano ha sviluppato una serie di strumenti, sia nel settore fisico che in quello psicologico, che verranno impiegati nelle operazioni sul campo previste per il 1991. Ciò è avvenuto in stretta collaborazione internazionale (Olanda, Finlandia).

Lo studio sull'epidemiologia della colelitiasi in 18 campioni di popolazione italiana ha documentato una prevalenza complessiva del 9,4% tra i maschi e del 19,2% tra le femmine e l'associazione tra i casi e i valori elevati di indice di massa corporea, di trigliceridemia e numero di gravidanze, tra le donne.

Lo studio della mortalità in campioni di lavoratori esposti a polveri di carbone è stato allargato ad un totale di 1.855 soggetti per un "follow-up" di 15 anni con la registrazione di 73 eventi fatali. Tali numeri non sono ancora sufficienti per un'analisi descrittiva.

In attesa di poter riattivare a pieno regime il progetto D.I.S.Co. (Controllo Comunitario Malattie Cronico-Degenerative) sono state approfondite alcune analisi sui dati degli "screenings" eseguiti negli anni '80. La prevalenza del diabete tipo II, in soggetti di età 40-69, è risultata del 4,6% (uomini) e del 4,5% (donne) e quella dell'obesità (BMI > 30) del 17,8% (uomini) e del 34% (donne).

Gli studi di demografia sanitaria, infine, hanno permesso di proseguire l'analisi dei "trends" di mortalità per causa e per ripartizioni geografiche in Italia. Inoltre è stata ampliata l'applicazione di modelli matematici per la stima dell'incidenza di tumori della mammella, dei polmoni e della laringe, validandoli con i dati di alcuni dei registri tumori operativi in Italia.

Pubblicazioni:

Angelico, F., Del Ben, M., Giampaoli, S., Menotti, A., Ricci, G., Savocchi, P., Spitoni, M., Volpe, R., Urbinati, G.C. (1990). High prevalence of obesity in a rural community of central Italy: the "D.I.S.Co" Project. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 10: S5-S9.

Capocaccia, R. (1990). Trend temporali della mortalità nelle diverse zone d'Italia. In: *Atti del 5. Convegno nazionale sugli studi di mortalità*. Firenze, 24-26 ottobre 1990. Firenze, Edizioni della Giunta Regionale Toscana. p. 25-42.

Capocaccia, R., Caselli, G. (1990). *Popolazione residente per età e sesso nelle province italiane. Anni 1972-1981*. Roma, Dipartimento di Scienze Demografiche, Università "La Sapienza". 251 p. (Fonti e Strumenti; 2).

Capocaccia, R., Farchi, G., Mariotti, S. (1990). Mortalità per cirrosi epatica in Italia: un modello a due componenti per la stima della quota attribuibile all'alcool. *Epidemiol. Prev.*, 12 (42): 34-49.

Capocaccia, R., Verdecchia, A., Micheli, A., Sant, M., Gatta, G., Berrino, F. (1990). Breast-cancer, incidence and prevalence estimated from survival and mortality. *Cancer Causes and Control*, 1: 23-29.

Caselli, G., Golini, A., Capocaccia, R. (1990). Una correzione alla struttura per età della popolazione italiana al Censimento del 1971. *Genus*, 45 (3/4): 1-20.

Castilla, E.E., Orioli, I.M., Lugarinho, R., Dutra, G.P., Lopez-Camelo, J.S., Campana, H.E., Spagnolo, A., Mastroiacovo, P. (1990). Monthly and seasonal variations in the frequency of congenital anomalies. *Int. J. Epidemiol.*, 19 (2): 399-404.

Egidi, V., Golini, A., Capocaccia, R., Verdecchia, A. (1990). Assessing morbidity levels from mortality measurement: the case of cancer in Italy, 1955-1979. In: *Measurement and analysis of mortality. New approaches*. J. Vallin, S. D'Souza, A. Palloni (Eds). Oxford, Clarendon Press. p. 388-405.

Giampaoli, S., Cigna, G., Dima, F., Di Carlo, G.G., Lo Noce, C., Menotti, A. (1990). Necessità di un pronto soccorso cardiologico: dati epidemiologici raccolti nella regione Lazio. *G. Riabil.*, 6 (2): 83-90.

Giampaoli, S., Menotti, A., Righetti, G., Verdecchia, A., Pasquali, M. e il Gruppo di Ricerca del Progetto MONICA. (1990). Sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'esperienza e gli insegnamenti dell'Area Latina del Progetto MONICA. *G. Ital. Cardiol.*, 20: 267-271.

Kromhout, D., Nissinen, A., Menotti, A., Bloemberg, B., Pekkanen, J., Giampaoli, S. (1990). Total and HDL-cholesterol and their correlates in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands. *Am. J. Epidemiol.*, 131 (5): 855-863.

Mastroiacovo, P., Spagnolo, A. e Gruppo di Lavoro IPIMC. (1990). *Dieci anni di sorveglianza sulle malformazioni congenite in Italia, 1978-1987*. A cura del Centro Zamboni dell'Università di Milano. Cormano (MI), CNM Edizioni Scientifiche. 112 p.

Menotti, A. (1990). Rapporti tra colesterolemia e tumori. Un'esperienza italiana. In: *Recenti progressi nella conoscenza e nel controllo dei tumori*. E. Triggiani, G. Sammarco, G. Liguori, D. Carretti, C. Maltoni (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 317-322.

Menotti, A., Amici, E., Gambelli, G.C., Milazzotto, F., Bellotti, P., Capocaccia, R., Giuli, B. (1990). Life expectancy in Italian track and field athletes. *Eur. J. Epidemiol.*, 6 (3): 257-260.

Menotti, A., Giampaoli, S., Seccareccia, F., Spagnolo, A. (1990). La predizione multivariata del primo evento coronarico maggiore. Un'esperienza italiana su 25 anni di follow-up. *Recenti Progr. Med.*, 81 (4): 238-244.

Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Aravanis, C., Dontas, A., Fidanza, F., Giampaoli, S., Karvonen, M., Kromhout, D., Nedeljkovic, S., Nissinen, A., Pekkanen, J., Punsar, S., Seccareccia, F., Toshima, H. (1990). Twenty-year stroke mortality and prediction in twelve cohorts of the Seven Countries Study. *Int. J. Epidemiol.*, 19 (2): 309-315.

Menotti, A., Keys, A., Kromhout, D., Nissinen, A., Blackburn, H., Fidanza, F., Giampaoli, S., Karvonen, M.J., Pekkanen, J., Punsar, S., Seccareccia, F. (1990). Twenty-five-year mortality from coronary heart disease and its prediction in five cohorts of middle-aged men in Finland, the Netherlands and Italy. *Prev. Med.* 19: 270-278.

Menotti, A., Seccareccia, F. (1990). Fumatori e non: ultimi dati sull'accorciamento della vita. In: *Conoscere e curare il cuore '90*. Atti del 7. Simposio del Centro per la Lotta contro l'Infarto. Firenze, 9-11 marzo 1990. Roma, Ciba-Geigy. p. 251-256.

Menotti, A., Seccareccia, F. and the Italian Research Group of the Seven Countries Study. (1990). Spontaneous changes of systolic blood pressure as predictors of future fatal events. *Am. J. Hypertension*, 3: 549-554.

Petrelli, G., Menniti Ippolito, F., Raschetti, R., Spila Alegiani, S., Taroni, F., Cova, F. (1990). Mortalità per tumore in una coorte di lavoratori di centrali termoelettriche a carbone. In: *Atti del 53. Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. Stresa, 10-13 ottobre 1990. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 2, p. 1075-1078.

Petrelli, G., Menniti Ippolito, F., Taroni, F., Magarotto, G. (1990). Studio di mortalità negli addetti alle centrali termoelettriche di Marghera e Fusina: risultati preliminari. In: *Ambiente di lavoro e salute*. A cura di P.A. Bertazzi, C. Clini, G. Magarotto, A. Reggiani. Venezia, Marsilio Editori. p. 105-110.

Trevisan, M., Krogh, V., Freudenheim, J.L., Blake, A., Muti, P., Panico, S., Farinaro, E., Mancini, M., Menotti, A., Ricci, G. and the

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

PATOLOGIA NON INFETTIVA

Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. (1990). Consumption of olive oil, butter and vegetable oils and coronary heart-disease risk factors. *JAMA*, 263: 688-692.

Trevisan, M., Krogh, V., Freudenheim, J.L., Blake, A., Muti, P., Panico, S., Farinaro, E., Mancini, M., Menotti, A., Ricci, G. and the Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. (1990). Diet and coronary heart disease risk factors in population with varied intake. *Prev. Med.*, 19: 231-241.

World Health Organization European Collaborative Group. (1990). WHO European collaborative trial in the multifactorial prevention of coronary heart disease. In: *Evaluating effectiveness of primary prevention of cancer*. M. Hakama, V. Beral, J.W. Cullen, D.M. Parkin (Eds). Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), p. 123-131.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

**PROGETTO SICUREZZA D'USO
DEGLI ALIMENTI**

Coordinatore: Angelo STACCHINI

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI

**Sottoprogetto 1:
Alimenti e ambiente**

**Coordinatori:
Adriana Bocca,
Laura Toti**

Il sottoprogetto, avviato nel 1990, ha conseguito risultati soddisfacenti anche se preliminari.

Gli studi intrapresi sulle interazioni tra microorganismi e contaminanti hanno dimostrato che esiste una rilevante azione sia di inibizione che di degradazione di natura microbiologica.

Nell'ambito dei problemi connessi al consumo dei molluschi, è stata valutata l'efficacia di alcuni metodi per la determinazione delle tossine algali e sono proseguiti studi sui meccanismi di concentrazione e depurazione degli enterovirus da parte dei molluschi stessi.

Sono stati approfonditi studi sul botulismo infantile ed è stata avviata un'indagine sulle cause del botulismo aviario.

La messa a punto di una metodica per la ricerca degli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) negli oli ha consentito di quantificare quelli a più alto rischio.

Pubblicazioni:

Creti, R., Fenicia, L., Aureli, P. (1990). Occurrence of *Clostridium botulinum* in the soil of the vicinity of Rome. *Current Microbiol.*, 20: 317-321.

De Medici, D., Di Pasquale, M. (1990). Rapporto di un Comitato di esperti OMS sui problemi connessi con le zoonosi da prodotti ittici. *Nuovo Prog. Vet.*, 14: 503-505.

Franco, E., Toti, L., Gabrieli, R., Croci, L., De Medici, D., Panà, A. (1990). Depuration of *Mytilus galloprovincialis* experimentally contaminated with hepatitis A virus. *Int. J. Food Microbiol.*, 11: 317-321.

Haydar, M., Benelli, L., Brera, C. (1990). Occurrence of aflatoxins in Syrian foods and foodstuffs: a preliminary study. *Food Chem.*, 37: 261-268.

Toti, L., Croci, L., De Medici, D., Stasolla, D., Franco, E., Gabrieli, R., Panà, A. (1990). Inattivazione di Poliovirus in acqua marina trattata con ozono. *Ann. Ig.*, 2: 57-60.

Toti, L., Orefice, L. (1990). L'analisi microbiologica delle acque minerali nell'ambito dei controlli istituzionali. *Riv. Ital. Ig.*, 50: 413-420.

ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'

SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI

**Sottoprogetto 2:
Alimenti e tecnologie**

**Coordinatori:
Paolo Aureli,
Claudia Micco**

I risultati preliminari delle linee di ricerca hanno evidenziato nei grani una sovrapposizione delle caratteristiche igienico-sanitarie dei frumenti biologici e tradizionali, nel latte e derivati la presenza della *Listeria monocytogenes* in circa il 2% del 13.000 campioni esaminati, negli alimenti surgelati la *Listeria monocytogenes* mostra di mantenersi viva e vitale mentre negli alimenti carnei cotti si moltiplica attivamente; nelle carni fermentate, l'aggiunta dell'acido lattico in concentrazione allo 0,5 ha effetti negativi sulle caratteristiche organolettiche se vengono mantenute a temperatura inferiore a 10 °C.

Inoltre nei prodotti dietetici ad alto contenuto proteico è stato osservato che l'arresto della reazione di Maillard si ferma ai primissimi stadi senza alcuna influenza nutrizionale.

Sono stati messi a punto metodi per la determinazione dell'indice dei perossidi e per gli acidi grassi essenziali nei lattici fermentati, nell'istamina nei prodotti ittici, di taluni prodotti della reazione di Maillard, nei dietetici contenenti proteine sottoposti a trattamento termico. Sono stati altresì esaminati metodi per la conferma mediante GS-MS del 19-nortestosterone nella carne e urine per la composizione triglicerica degli oli di oliva e semi, per determinare i composti polari negli oli di frittura.

Pubblicazioni:

Aureli, P., Dominici, S., Ferrini, A.M., Lepri, M.L. (1990). Kinetics of excretion in milk of some antimastitic drugs. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 161-166.

Aureli, P., Ferrini, A.M., Gianfranceschi, M. (1990). Problemi igienico-sanitari delle paste alimentari fresche: dalla produzione alla commercializzazione. In: *Atti del Convegno su Paste fresche: aspetti sanitari, tecnologici e legislativi*. Roma, giugno 1990. Roma, Istituto Superiore di Sanità - Istituto Nazionale della Nutrizione. p. 31-43.

Aureli, P., Ferrini, A.M., Gianfranceschi, M., Marongiu, C. (1990). Contaminazione degli alimenti: risultati delle esperienze in Italia dei

servizi di vigilanza. In: *Atti della Giornata di studio su Listeriosi: diagnosi, patologia e terapia*. Milano, 23 ottobre 1990. Milano, Bracco Industria Chimica. p. 49-61.

Bellomonte, G., Giammarioli, S., Terilli, R. (1990). Quantitative determination of linoleic acid in infant formulas. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 60: 250-257.

Bocca, A., Fabietti, F., Pagano, M.A. (1990). Caratteristiche analitiche dell'olio extra vergine di oliva in conserve vegetali. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 19 (1/2): 39-43.

Cozzani, R., Moretti, G., Citti, G., Pietrogiacomo, M., Busico, F. (1989; pubbl. 1990). Determinazione mediante GC-MS di residui di anabolizzanti in animali da macello. In: *Atti della Società Italiana delle Scienze Veterinarie*. 43. Convegno nazionale. Pisa, 5-7 ottobre 1989. Vol. 43, p. 709-711.

D'Errico, M.M., Ricciardi, G., Toti, L., Villari, P. (1990). *Il controllo di qualità delle acque minerali*. Napoli, Gallo Editore. 78 p.

Gizzarelli, S., Toti, L. (1990). *Salmonella detection methods in foodstuffs of animal origin*. WHO-VPH/SCA/90.12. 6 p.

Moretti, G., Citti, G., Cammarata, P., Nachtmann, C., Scotto Di Tella, P. (1989; pubbl. 1990). Determinazione dell'estradiolo-17 α nelle urine di vitello mediante gascromatografia capillare. In: *Atti della Società Italiana delle Scienze Veterinarie*. 43. Convegno nazionale. Pisa, 5-7 ottobre 1989. Vol. 43, p. 731-735.

Orefice, L., De Medici, D., Di Virgilio, A. (1990). Su un nuovo metodo di rilevamento delle salmonelle nelle carcasse dei polli. *Ig. Sanità Pubbl.*, 2: 137-143.

**ISTITUTO
SUPERIORE
di SANITA'**

SICUREZZA D'USO DEGLI ALIMENTI

**Sottoprogetto 3:
Alimenti e nutrizione**

**Coordinatori:
Guido Bellomonte,
Fabio Zanasi**

Pubblicazioni:

Si è dato inizio allo studio che si propone di valutare lo stato nutrizionale mediante alcuni indici biochimici ematici. Sono stati considerati i livelli serici di sostanze che sono in grado di dare informazioni su difetti nutrizionali anche marginali, che nella nostra popolazione sono verosimilmente più numerose.

Sono stati inizialmente presi in esame soggetti in età pediatrica; i primi risultati sono relativi sia a bambini normopeso sia a bambini su cui sono stati riscontrati eccessi alimentari. La parzialità dei dati disponibili su livelli ematici di alcune vitamine e di alcuni oligoelementi non permette ancora una valutazione dei risultati ottenuti.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Filesi, C., Giammarionli, S., Mosca, M., Sanzini, E. (1990). Protein and lipid composition of human milk and infant formulas: composition and nutritional consequences. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 26 (2): 131-140.