

# SENATO DELLA REPUBBLICA

— XI LEGISLATURA —

Doc. XXXVI

n. 2

## RELAZIONE

sul programma dell'Istituto superiore di Sanità per  
l'esercizio finanziario 1993 e sui risultati dell'attività  
svolta nell'esercizio 1991

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

PRESENTATA DAL MINISTRO DELLA SANITÀ  
(GARAVAGLIA)

Comunicata alla Presidenza il 12 ottobre 1993

11-SAN-ISS-0002-0



## **RELAZIONE**

sul programma dell'Istituto superiore di Sanità per  
l'esercizio finanziario 1993 e sui risultati dell'attività  
svolta nell'esercizio 1991

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

**PRESENTATA DAL MINISTRO DELLA SANITÀ**  
**(GARAVAGLIA)**



## I N D I C E

**Istituto superiore di Sanità:**

Comitato amministrativo e Comitato scientifico . . . . .	Pag.	2
Laboratori . . . . .	»	3
Servizi . . . . .	»	4

**Dati sintetici sull'attività istituzionale:**

Tabella 1 - Personale in servizio, ex DPR 285/1988 . . . . .	»	11
Tabella 2 - Fondi assegnati . . . . .	»	11
Tabella 3 - Consuntivo delle entrate . . . . .	»	12
Tabella 4 - Convenzioni . . . . .	»	12
Tabella 5 - Attività di controllo e consulenza . . . . .	»	13
Tabella 6 - Attività della Commissione per l'accertamento dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione . . . . .	»	16
Tabella 7 - Autorizzazioni all'installazione di apparecchiature di Risonanza Magnetica Nucleare . . . . .	»	16
Tabella 8 - Ispezioni effettuate per il rilascio delle autorizzazioni al trapianto terapeutico di parti di cadavere ( <i>Legge 2-12-1975, n. 644 e DPR 16-6-1977, n. 409</i> ) . . . . .	»	17
Tabella 9 - Pubblicazioni . . . . .	»	17
Tabella 10 - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto . . . . .	»	18
Tabella 11 - Ospiti e visitatori . . . . .	»	18

**Selezione esemplificativa di attività istituzionali:**

Attività di ricerca . . . . .	<i>Pag.</i>	21
Attività di controllo, sorveglianza e prevenzione . . . . .	»	38
Attività culturale e didattica . . . . .	»	69

**Progetti di ricerca:**

Introduzione . . . . .	»	89
Progetto Ambiente . . . . .	»	91
Progetti Farmaci . . . . .	»	151
Progetto Patologia Infettiva . . . . .	»	171
Progetto Patologia non Infettiva . . . . .	»	207
Progetto Sicurezza d'uso degli alimenti . . . . .	»	245

<b>Prospettive future . . . . .</b>	<b>»</b>	<b>253</b>
-------------------------------------	----------	------------

<b>Appendice 1: Pubblicazioni 1991 . . . . .</b>	<b>»</b>	<b>283</b>
Indice degli autori . . . . .	»	339

## RELAZIONE

sul programma dell'Istituto superiore di Sanità per  
l'esercizio finanziario 1993 e sui risultati dell'attività  
svolta nell'esercizio 1991

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



Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Relazione del Ministro per la Sanità al Parlamento sul programma dell'Istituto Superiore di Sanità per l'esercizio finanziario 1993 e sui risultati dell'attività svolta nell'esercizio 1991, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519.**

Giu 93, 374 p. Rapporti ISTISAN 93/13 (in italiano)

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1991 e i programmi per il 1993. 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 1991.

*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 1993 and on the results of the activities carried out in 1991, according to art. 25 of the Law 7 August 1973, No. 519.**

Jun 93, 374 p. Rapporti ISTISAN (ISTISAN Reports) 93/13 (in Italian)

The results of the activities carried out at the Istituto Superiore di Sanità in 1991 and the programmes for 1993 are here presented. The report contains information on 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 Diseases, Non Infectious Diseases, Use Safety in Food*), each one divided into subprojects, with a list of the papers published in 1991 is finally presented.

*Key words:* Annual reports, Istituto Superiore di Sanità.



# 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.*

*Si riporta di seguito la composizione degli "Organi collegiali" dell'Istituto e la sua articolazione in Laboratori e Servizi relativa all'anno 1991*

**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*)

**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: Maurizio Cignitti

**Ematologia ed Oncologia**

Direttore: Cesare Peschle

**Epidemiologia e Biostatistica**

Direttore: Alessandro Menotti

**Farmacologia**

Direttore: Hanna Maria Michalek (f.f. fino al 9/12/1991)

Marino Massotti (dal 10/12/1991)

**Fisica**

Direttore: Eugenio Tabet (fino al 5/6/1991)

Martino Grandolfo (dal 6/6/1991)

**Fisiopatologia di Organo e Sistema**

Direttore: Giorgio Bignami

**Igiene Ambientale**

Direttore: Silvano De Fulvio (fino al 6/9/1991)

Antonio Reggiani (f.f. dal 7/9/1991)

**Immunologia**

Direttore: Giuseppe Vicari

*Ingegneria Biomedica*

Direttore: Aurelia Sargentini

*Medicina Veterinaria*Direttore: Alfredo Ioppolo (f.f. fino al 9/12/1991)  
Agostino Macrì (dal 10/12/1991)*Metabolismo e Biochimica Patologica*

Direttore: Salvatore Carta

*Parassitologia*Direttore: Adriano Mantovani (fino all' 1/11/1991)  
Giancarlo Majori (f.f. fino al 9/12/1991)  
Giancarlo Majori (dal 10/12/1991)*Tossicologia Applicata*

Direttore: Ivano Camoni

*Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia*

Direttore: Angelo Carere

*Ultrastrutture*

Direttore: Gianfranco Donelli

*Virologia*

Direttore: Giovanni Battista Rossi

*Servizi tecnici**Segreteria per le Attività Culturali*

Direttori: Emilia Elliot (f.f.)

*Servizio per la Attività Editoriali*

Direttore: Vilma Alberani (f.f.)

*Servizio Biologico*

Direttore: Maurizio Tomasi (f.f.)

*Servizio Documentazione*

Direttore: Adriana Dracos (f.f.)

*Servizio Elaborazione Dati*

Direttore: Giorgio Cortellessa

*Servizio di Prevenzione e Sicurezza del Lavoro*

Direttore reggente: Antonio Reggiani

*Ufficio Tecnico*

Direttore: Paolo Casini

*Biblioteca*

Direttore: Maria Teresa Berruti

*Servizi amministrativi  
e del Personale*

Direttore: Bruno Sciotti



**DATI SINTETICI  
SULL'ATTIVITA' ISTITUZIONALE**



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

La Tabella 1, relativa alla situazione del personale in servizio, mostra un'irrelevante diminuzione nel numero complessivo del personale di ruolo.

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

Nella Tabella 2, sotto la voce "Finanziamenti da altri enti", si nota complessivamente una certa flessione di introiti rispetto al 1990, dovuta ad alcuni finanziamenti che sono erogati per ricerche pluriannuali. Va ricordato che la 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 e indagini di mutuo interesse afferenti ai propri settori istituzionali. Il fatto che l'ISS possa oggi contare su un certo 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.

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 del-

l'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.

La Tabella 3 mostra un aumento (300%) delle entrate per controlli e servizi prestati dall'Istituto.

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 e dei pareri effettuati per il rilascio e/o rinnovo 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). Va sottolineato che la Legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cure private.

Nella Tabella 9 viene indicato il numero complessivo dei contributi tecnico-scientifici (articoli su riviste italiane ed estere, rapporti tecnici, monografie e pubblicazioni di vario genere) pubblicati dal personale dell'Istituto.

L'attività didattica svolta in Istituto viene mostrata nella Tabella 10.

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

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

Dirigenti di ricerca	114
Ricercatori	243
Dirigenti amministrativi	12
Funzionari amministrativi	80
Specialisti tecnici enti ricerca	292
Assistenti tecnici	519
Assistenti di amministrazione	116
Operatori tecnici	32
<b>Totale</b>	<b>1.408</b>

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

<i>Gestione di competenza</i>	
Acquisto di beni e servizi	25.897
Spese per il personale	60.463
Spese per la ricerca scientifica	7.000
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000
AIDS	84.000 *
<b>Totale</b>	<b>181.360</b>

*\* Di cui 68.500 ML per ricerca e sviluppo e 15.500 ML per borse di studio e corsi di formazione*

Tabella 2. - *Segue*

<i>Finanziamenti da altri enti</i>	
CNR	1.853
Ministero Affari Esteri	3.457
Altri enti pubblici e locali	824
Finanziamenti dall'estero	1.100
Altre amministrazioni centrali	600
<b>Totale</b>	<b>7.834</b>
<b>Totale complessivo</b>	<b>189.194</b>

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

<i>Controlli e altri servizi prestati</i>	
Entrate	3.244

Tabella 4. - *Convenzioni*

OMS	1
CEE	10
CNR	45
Altre	41
<b>Totale</b>	<b>97</b>

Tabella 5. - Attività di controllo e consulenza

Settori e tipi di attività	Controlli Ispezioni Pareri		
<b>MALATTIE INFETTIVE</b>			
Determinazione markers virus epatitici	140	-	-
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.141	-	3
Identificazione e tipizzazione di ceppi di germi patogeni	912	-	-
Identificazione e tipizzazione di ceppi di virus influenzali	86	-	-
Infezioni da virus epatitici	-	-	4
<b>Totale</b>	<b>2.279</b>		<b>7</b>
<b>AMBIENTE</b>			
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	70	-	21
Analisi quali-quantitative di amianto ed altre fibre minerali	96	-	16
Attività industriali	-	-	10
Controlli in ambienti confinati	13	-	33
Controlli biotossicologici	-	1	1
Epidemiologia ambientale	5	-	2
Microinquinanti tossici	-	-	12
Pesticidi	131	-	163
Radiazioni ionizzanti	2	-	10
Radiazioni non ionizzanti	-	1	18
Sostanze e preparati pericolosi:			
- Analisi chimiche della contaminazione da TCDD e affini	100	-	54
- Mutagenesi-cancerogenesi	-	-	62
- Valutazioni chimico-tossicologiche	37	1	116
<b>Totale</b>	<b>454</b>	<b>3</b>	<b>518</b>

Tabella 5. - *Segue*

Settori e tipi di attività	Controlli Ispezioni Pareri		
<b>FARMACI</b>			
Additivi per uso zootecnico	-	-	2
Diagnostici	5	-	-
Dispositivi medici diagnostici <i>in vitro</i>	201	-	8
Plasma ed emoderivati:			
- Immunoglobuline	34	-	14
- Altri emoderivati	1	12	21
Presidi medico-chirurgici	391	-	399
Procedure per studi tossicologici	-	-	2
Prodotti vari	1	-	-
Protocolli RIA per HBsAg di emoderivati	-	-	751
Sieri e vaccini per uso umano:			
- Sieri	1	-	14
- Vaccini batterici	-	-	6
- Vaccini polisaccaridici	-	-	2
- Vaccini virali	230	-	-
Sieri e vaccini per uso veterinario:			
- Sieri	3	-	-
- Vaccini batterici	20	-	-
- Vaccini virali	60	8	70
Soluzioni infusionali	14	-	-
Sostanze ad azione curarizzante	47	-	-
Specialità medicinali	171	-	148
Valutazioni tossicologiche	-	-	32
<b>Totale</b>	<b>1.179</b>	<b>20</b>	<b>1.469</b>
<b>ALIMENTI</b>			
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	955	10	20
Alimenti lipidici	500	4	8
Chimica dei cereali	300	-	14
Contaminazione alimentare legata ai contenitori	8	-	32

Tabella 5. - *Segue*

Settori e tipi di attività	Controlli	Ispezioni	Pareri
<b>ALIMENTI (segue)</b>			
Controlli istologici, biologici e biotossicologici	14	-	-
Dietetici	282	17	16
Igiene delle tecnologie alimentari	635	23	14
Microbiologia degli alimenti	474	1	11
Residui di sostanze anabolizzanti	607	-	-
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	259	-	299
Ricerca e consulenza scientifica per altre istituzioni (referees)	-	-	15
Valutazioni tossicologiche	-	-	6
<b>Totale</b>	<b>4.034</b>	<b>55</b>	<b>435</b>
<b>VARIE</b>			
Analisi elementari	2.503	-	-
Controllo centrale termica ISS	10	-	-
Controllo delle Buone Pratiche di Laboratorio	-	-	2
Cosmetici	1	-	10
Ispezioni ad officine di produzione vaccini virali per idoneità e successiva riattivazione della produzione	-	2	-
Problemi sanitari	-	-	24
<b>Totale</b>	<b>2.514</b>	<b>2</b>	<b>36</b>
<b>TOTALE</b>	<b>10.460</b>	<b>80</b>	<b>2.458</b>

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

<b>Pratiche pervenute</b>	
<i>Espletate:</i>	
- con parere favorevole	15
- con parere non favorevole	9
<i>In corso di esame</i>	1
<i>Restituite al Ministero</i>	1
<hr/>	
<b>Totale</b>	<b>26</b>

**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	16
<i>Apparecchiature RMN ad uso diagnostico autorizzate all'installazione</i>	
Presidi pubblici	14
Presidi privati	38

**Tabella 8. - Ispezioni e pareri effettuati per il rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al trapianto terapeutico\* di parti di cadavere (Legge 21/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409)**

Organi	N. Ispezioni
Cornea	11
Cuore e cuore- polmone	5
Cute	3
Fegato	8
Osso	3
Pancreas	2
Polmone	3
Rene	2
<b>Totale</b>	<b>37</b>

*\*La legge n. 198 del 13 luglio 1990 ha eliminato l'autorizzazione per l'attività di prelievo nelle strutture pubbliche. Da tale data gli accertamenti dell'ISS sono effettuati solo ai fini dell'autorizzazione al trapianto oppure al prelievo in case di cura private.*

**Tabella 9. - Pubblicazioni \***

Articoli su riviste a diffusione nazionale	113
Articoli su riviste a diffusione internazionale	350
Monografie e Atti di congressi	123
Rapporti tecnici	77

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

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

Congressi	57
Corsi	46
Conferenze e Seminari	68
Riunioni di commissioni	40

Tabella 11. - Ospiti e visitatori

Borsisti	30
Contrattisti	324
Ospiti	246
Visitatori	34

## **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 svolta nel corso dell'anno sia nei settori della ricerca che in quelli del controllo, della sorveglianza e della didattica.*



**Pneumocystis carinii:  
attualità e prospettive**

*Pneumocystis carinii* è un microorganismo di incerta tassonomia osservato per la prima volta nel 1909 da Chagas nei polmoni di ratti infettati da *Trypanosoma cruzi* e considerato erroneamente come una fase schizogonica di questo parassita. Nel 1914 è stato identificato da Carini come nuovo organismo nei ratti e da allora è stato considerato l'agente eziologico di una polmonite interstiziale che colpisce neonati prematuri o distrofici, bambini malnutriti o in generale soggetti immunocompromessi. La pneumocistosi ha assunto negli ultimi anni una particolare rilevanza clinica, essendo una delle principali cause di morte in pazienti di AIDS.

L'organismo si sviluppa da un piccolo trofozoite unicellulare in una cisti contenente otto sporozoi; ambedue le forme si ritrovano nei polmoni, dove invadono gli spazi alveolari impedendo il trasporto di ossigeno.

La posizione tassonomica di *P. carinii* è tuttora incerta oscillando tra il regno dei funghi e il regno dei protozoi e probabilmente questo organismo risulta essere l'anello di congiunzione tra questi due regni. Gli argomenti a favore dell'appartenenza ad uno o all'altro regno, desunti da studi di biologia molecolare, di ultrastruttura e di farmacologia, sono i seguenti:

**A. Appartenenza al regno dei funghi:**

1) le sequenze nucleotidiche di rRNA 16S e 18S hanno dimostrato una stretta similitudine con quelle di *Saccharomyces cerevisiae* e *Neurospora crassa*;

2) la sequenza nucleotidica di rRNA 5S è risultata simile a quella di rizopodi/mixomiceti/zigomiceti;

3) gli enzimi didrifolato reduttasi e timidilato sintetasi sono costituiti da due distinte catene polipeptidiche, mentre nei protozoi sono costituiti da un'unica catena polipeptidica monofunzionale.

**B. Appartenenza al regno dei protozoi:**

1) il contenuto di DNA/cellula;

2) le dimensioni dell'rRNA 18S e 26S risultano simili a quelle di *Toxoplasma gondii*;

3) l'ultrastruttura dei microtubuli risulta simile a quella degli sporozoi;

4) la fusione delle membrane avviene analogamente ai protozoi;

5) la risposta terapeutica che ha evidenziato una mancata risposta ai comuni farmaci antimicotici (anfotericina B e ketoconazolo), ed una elevata sensibilità ai farmaci anti-protozoi (pentamidina, trimetoprim-sulfamedazolo, pirimetamina, dapsone);

6) l'impossibilità di coltivare l'organismo in terreno "cell-free".

A questi studi biologici vanno aggiunte due diverse teorie sulla via di trasmissione dell'organismo: alcuni studiosi sono a favore di una trasmissione aerea; altri, invece, sostengono che si tratti di una riattivazione di una infezione latente. La prima teoria confermerebbe quindi l'appartenenza al regno dei funghi, in quanto le infezioni micotiche sistemiche si trasmettono per via aerea.

Sebbene la pneumocistosi presenti un chiaro quadro clinico caratterizzato da febbre, tosse non produttiva, dispnea ingravescente, ipoossigenazione arteriosa, reperto radiologico di polmonite interstiziale bilaterale, la diagnosi di certezza si deve tuttora affidare alla dimostrazione morfologica diretta del microorganismo mediante colorazione con Giemsa, blu di toluidina o metanaminanitrato di argento in adeguati campioni biologici ottenuti dall'espettorato indotto o dal lavaggio broncoalveolare. In alternativa a queste procedure si deve ricorrere alla biopsia polmonare sia a cielo aperto (toracotomia), sia a cielo chiuso (per agoaspirazione) con trauma per il paziente.

Le indagini sierologiche utilizzate per valutare il livello anticorpale non rappresentano un valido ausilio diagnostico a causa dell'alto numero di soggetti normali che presentano elevate quantità di anticorpi specifici per *P. carinii*; anche i tentativi di ricerca dell'antigene circolante hanno dato risultati poco specifici e sensibili.

L'insufficiente sensibilità dei metodi di laboratorio e l'invasività delle indagini strumentali attualmente disponibili hanno indirizzato la ricerca verso la messa a punto di metodiche diagnostiche più sensibili e specifiche, che non richiedano l'esecuzione di procedure invasive e che per-

mettano il monitoraggio della malattia e una diagnosi precoce.

Per quanto riguarda l'indagine sierologica il problema principale riguarda la purificazione e la caratterizzazione degli antigeni, in quanto il microorganismo è difficilmente coltivabile *in vitro* e nelle tecniche diagnostiche viene utilizzato un estratto antigenico non purificato. Le ricerche dell'ultimo decennio sono state dirette allo studio comparativo delle cisti estratte da polmoni di ratti infestati sperimentalmente e da soggetti con AIDS affetti da pneumocistosi. Le componenti antigeniche delle cisti sono risultate in un primo momento assai simili, ma successivamente è stata riscontrata una sostanziale diversità tra componenti antigenici di cisti umane o murine, rendendo tutt'oggi difficile l'uso di tali estratti antigenici per la diagnosi sierologica.

Alcuni anticorpi monoclonali (AcMo) diretti verso diverse componenti antigeniche di *P. carinii* di origine umana (95 kDa, 82 kDa, 65 kDa) sono stati utilizzati quali reattivi in immunoblotting eseguito sul broncolavaggio. La tecnica di IFD eseguita usando AcMo è specifica ma la sensibilità dipende dalla variazione di espressione antigenica delle cisti ed implica, comunque, una procedura invasiva perché si effettua sul broncolavaggio e sull'espettorato indotto.

Gli studi più recenti sono volti alla messa a punto di tecniche di biologia molecolare che permettono una diagnosi precoce perché necessitano di quantità minime di materiale.

Wakefield e coll. (1990) hanno clonato il DNA di *P. carinii* e hanno identificato un clone che codifica una regione dell'rRNA del mitocondrio. Il gene è stato sequenziato, sono stati identificati i "primers", e questi sono stati utilizzati per l'amplificazione con Taq polimerasi nella tecnica della "Polimerase chain reaction" (PCR). Gli stessi autori hanno utilizzato questa metodica per la diagnosi di *P. carinii* nel broncolavaggio e nello sputo, ottenendo una elevata specificità e sensibilità.

Nel 1991 un gruppo giapponese ha utilizzato la PCR amplificando la sequenza di rRNA 5S ed analizzando sia liquido di broncolavaggio che campioni di sangue, ottenendo una maggiore sensibilità perché il rDNA 5S è presente in un grande numero di copie ( $>10^2$ ) e quindi può essere evidenziato anche ad uno stadio molto precoce dell'infezione.

È stato applicato alla diagnosi di *P. carinii* anche un altro metodo di biologia molecolare che si basa sulla ibridazione *in situ* di rRNA con "probes" biotinilati corrispondenti a regioni specifiche 5S e 28S. Tale metodica potrebbe sostituire i metodi istochimici tradizionali perché vengono utilizzate sequenze di rRNA che si mantengono costanti all'interno della specie garantendo una assoluta specificità di diagnosi.

Le metodiche di biologia molecolare, come già accennato in precedenza, stanno avendo un largo impiego nello studio di *P. carinii*, non solo per la diagnosi, ma anche per chiarire i problemi tassonomici che sono ancora controversi, per identificare ceppi diversi di *P. carinii*, e per comprendere i meccanismi di trasmissione o di riacutizzazione dell'infezione.

Nel Laboratorio di Immunologia dell'Istituto è in corso un progetto di ricerca dal titolo "Diagnosi avanzata della pneumocistosi mediante utilizzazione di anticorpi monoclonali e di sonde genomiche" in collaborazione con l'Istituto di Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica di Roma. Nell'ambito di tale progetto sono stati isolati due diversi AcMo da utilizzare sia per la diagnosi che per la purificazione degli antigeni mediante cromatografia per affinità. È stata pure effettuata un'indagine sierologica mediante immunoblot sul siero di soggetti normali o affetti da AIDS e si stanno iniziando studi di biologia molecolare volti all'isolamento di sonde specifiche. Sono inoltre in corso studi volti ad identificare la produzione *in vitro* di interleuchine (TNF, Il 1, Il 6), da

parte di macrofagi stimolati con cisti di *P. carinii*, per comprendere meglio i meccanismi naturali di difesa dell'organismo all'infezione.

Nonostante la rapida evoluzione delle conoscenze ottenute sulla biologia della *P. carinii*, restano ancora numerose problematiche aperte per potere ottenere una diagnosi tempestiva, sensibile, specifica e non invasiva che possa assicurare un'identificazione precoce dell'infezione e che permetta di seguire l'effetto dei farmaci utilizzati. Accanto a queste necessità di carattere clinico si associano esigenze di carattere epidemiologico per comprendere le modalità di trasmissione dell'organismo e potere intervenire con una prevenzione efficace.

#### *La trichinellosi in Italia*

La trichinellosi è un'infezione parassitaria a carattere zoonotico e diffusione cosmopolita. In Italia rappresenta con l'echinococcosi/idatidosi l'infezione umana da elminti a più alta prevalenza. Fino a 15-20 anni fa si riteneva che la trichinellosi fosse causata da un unico agente eziologico, *Trichinella spiralis*, ubiquitario, e che il suino domestico rappresentasse la principale fonte di infezione per l'uomo. Recenti ricerche effettuate su base biochimica e biologica presso l'ISS hanno permesso di differenziare questi nematodi in almeno otto pool genici (attualmente indicati con la sigla da T1 a T8), ognuno caratterizzato da differenze a livello di distribuzione, ospiti, quadro clinico e patologico nell'uomo. Nel nostro paese (isole escluse) è presente solo *Trichinella* sp. (T3), e la volpe svolge un ruolo primario come serbatoio di questo parassita per le sue abitudini cannibalistiche e sinantropiche. Dalla volpe il parassita passa frequentemente ad altri animali carnivori (cani, gatti, lupi, mustelidi), ed onnivori (cinghiali e suini domestici allevati allo stato brado, e quindi in contatto con il ciclo silvestre).

In Italia negli ultimi 15 anni le epidemie umane sono da ricondurre a due diversi quadri epidemiologici: 1) al ciclo

silvestre autoctono (Tabella 1); 2) alla carne di cavallo importata dai paesi dell'est europeo, a cui sono da ricondurre la maggior parte delle infezioni (Tabella 1).

Tutte le infezioni di origine autoctona sono state causate dal consumo di cinghiali o maiali provenienti da allevamenti di tipo "familiare" oppure cinghiali e volpi selvatiche. In Italia non sono mai state segnalate infezioni in suini provenienti da allevamenti di tipo industriale. La maggior parte delle epidemie da carni di origine autoctona si è

**Tabella 1. - Casi di trichinellosi umana in Italia riportati in letteratura o segnalati dal 1887 al 1991**

Anno	Località	N. Casi /etali	Fonte dell'infezione per l'uomo
1887	Camerino (MC)	1/0	?
1900	Ozegna (TO)	1/0	maiale*
1912	Padova	1/0	maiale*
1917	Bergamo	20/2	maiale
1930	Novara	1/0	?
1933	Casteltermini (AG)	80/5	maiale
1942	Villafraati (PA)	30/4	maiale
1945	Montemaggiore B.(PA)	84/13	maiale
1946	Caccamo (PA)	15/0	maiale
1948	Roma	109/0	maiale
1953	Roma e Vallo di Nera (PG)	9/0	maiale
1958	Pisticci (MT)	1/0	?
1959	Cittanova (RC)	1/0	maiale
1961	Canale S. Bovo (TN)	9/0	volpe
1968	Mattinata (FG)	9/0	maiale
1975	Bagnolo in Piano (RE)	90/0	cavallo*
1978	Oliveto Lucano (MT)	6/0	cinghiale
1980	Sila (CS)	3/0	maiale
1984	Varese	13/0	cavallo*
1976-84	Varie località	60/0	varie
1985	Gravina in Puglia (BA)	80/0	cinghiale
1985	Cosenza	2/0	volpe
1986	Irsinia (MT)	20/0	cinghiale
1986	Salsomaggiore (PR)	300/0	cavallo*
1988	Polino (TR)	48/0	cinghiale
1990	Ovada (AL)	11/0	cinghiale
1990	Barietta (BA)	>500/0	cavallo*?
1991	Grassano (MT)	6/0	maiale

\* di origine estera

manifestata tra novembre e aprile, poiché questo periodo coincide con la macellazione e il consumo dei suini e cinghiali degli allevamenti "familiari", e degli animali provenienti dall'attività venatoria. Al contrario le epidemie causate da ingestione di carni di cavallo si sono manifestate tra agosto e novembre, forse a causa delle modalità di allevamento e/o finissaggio di questi animali. Le donne sono in genere più colpite degli uomini sia come numero sia per gravità del quadro clinico, in quanto più soggette al consumo delle carni crude durante la preparazione. L'isolamento del parassita da biopsie umane, o dalle carni infette, o da animali nutriti con le carni infette, ha permesso di identificare gli agenti eziologici delle epidemie verificatesi dal 1975 (con esclusione di quelle tra il 1978 e il 1984) e in alcuni casi di conoscere il paese estero di origine.

L'agente eziologico è sempre risultato T3 per le epidemie di origine autoctona e per quelle da cavalli di provenienza iugoslava, e T1 per il focolaio di Ovada, di probabile provenienza francese, e per quello di Barletta, di probabile provenienza polacca. Per quest'ultimo focolaio sono ancora in atto indagini epidemiologiche per chiarire la fonte di infezione. Dal dopo guerra ad oggi in Italia non sono state segnalate infezioni letali da *Trichinella*. I decessi per trichinellosi furono registrati solo fino al 1945 durante un'epidemia a Bergamo nel 1917, e nelle epidemie siciliane tra il 1933 e il 1945, tutte infezioni probabilmente da T1.

Dal 1991 la trichinellosi è compresa tra le malattie infettive della Classe I con obbligo di denuncia immediata al Ministero della Sanità e all'Istituto Superiore di Sanità. Se questo provvedimento venisse effettivamente applicato si potrebbe evitare il ripetersi di episodi recenti nei quali la carne parassitaria è stata venduta negli spacci alimentari per 2-3 settimane. Dal 1958 è obbligatorio il controllo trichinelloscopico delle carni di tutti i suini macellati in Italia. Successivamente questo obbligo è stato esteso anche alla selvaggina. Tuttavia i proprietari di piccoli alleva-

menti e i cacciatori solo raramente sottopongono le carni a questo controllo. Solo il 12% dei cavalli vivi importati in Italia è soggetto all'esame trichinelloscopico, per cui, data la rarità dell'infezione in questi animali, è poco probabile una sua efficacia preventiva. D'altra parte fino ad oggi non è mai stata evidenziata né in Italia, né in altri paesi europei ed extraeuropei, un'infezione naturale nel cavallo, e il suo coinvolgimento come fonte di infezione umana è sempre stato effettuato su base epidemiologica. Le modalità con cui questo "erbivoro" si può infettare sono state a lungo dibattute. Le ipotesi più accreditate riguardano l'utilizzo di carcasse di animali da pelliccia per la preparazione dei mangimi utilizzati durante il finissaggio, o per ingestione accidentale di roditori infetti.

Tutte le conoscenze fino ad ora riportate in letteratura sugli aspetti clinici, patologici, immunologici ed epidemiologici della trichinellosi umana sono frutto di studi effettuati all'estero, soprattutto in Germania e negli Stati Uniti, dove la principale fonte di infezione per l'uomo era ed è il suino domestico e l'agente eziologico *T. spiralis* (T1). La minore patogenicità di *Trichinella* sp. (T3) rispetto a T1 è causa di infezioni misconosciute. Spesso le infezioni da T3 vengono diagnosticate come infezioni di origine virale. In Tabella 2 sono riportate le principali caratteristiche cliniche e biologiche delle infezioni umane da T3 in comparazione con quelle da T1, T2 (presenti nelle aree a clima freddo dell'Eurasia e America del Nord) e T7 (presenti nell'Africa equatoriale). La patogenicità delle diverse trichinelle è legata sia al numero di larve prodotte per femmina, sia al diverso grado di immunostimolazione.

Infezioni da T1 di 15 larve/grammo (l/g) sono risultate letali, mentre infezioni da T3 con oltre 1.000 l/g, e da T7 con 3.000 l/g non sono risultate letali. Nei soggetti immunodepressi le infezioni possono essere asintomatiche anche in presenza di 1.400 l/g. Le infezioni da T3 sono spesso asintomatiche e paucisintomatiche per il basso numero di larve prodotte dalle femmine. Di conseguenza

**Tabella 2.** - *Comparazione tra la frequenza dei principali segni e sintomi nelle infezioni da Trichinella spiralis (T1), T. nativa (T2), Trichinella sp. (T3), e T. nelsoni (T7)*

Segno o sintomo	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T7 (%)
Mialgia	88	95	67	51
Febbre	85	90	70	48
Astenia	77	87	61	43
Esantema	11	44	4	n.o.*
Diarrea	41	50	21	n.o.*
Dolori addominali	35	48	26	19
Edema facciale	84	58	62	45
Congiuntivite	34	28	26	14
Mal di testa	51	58	36	19
Eosinofilia	100	100	100	100
Aumento enzimi muscolari (CPK, LDH)	93	84	69	58

\* n.o. = non osservato

il paziente può presentare segni e sintomi non patognomici quali una congiuntivite, un'uveite o un leggero edema periorbitale che lo porta a recarsi dall'oculista piuttosto che dal medico di base o da un infettivologo, e l'infezione resta misconosciuta. Anche nel caso di infezioni sintomatiche da T3 il quadro clinico è generalmente moderato, spesso con completa assenza di disturbi gastroenterici, per cui i primi segni sono da ricondurre alla fase muscolare. La difficoltà di effettuare una corretta diagnosi clinica è evidenziabile dall'esame della letteratura, dove risulta come questa infezione sia stata confusa con 48 diverse patologie. Per lo più la sintomatologia regredisce entro i primi sei mesi, con la permanenza di leggere mialgie ed altralgie. La scomparsa dei segni e sintomi clinici non sempre corrisponde alla morte del parassita e alla sua calcificazione. IgG specifiche sono rilevabili anche a distanza di anni dall'infezione, ma in generale regrediscono entro il primo anno.

Attualmente la diagnosi viene effettuata con la ricerca degli anticorpi specifici nel siero dei pazienti in

immunofluorescenza indiretta su un antigene corpuscolare (cuticola delle larve muscolari), o in ELISA (con un antigene solubile da larve muscolari). Per la preparazione dell'antigene possono essere utilizzate larve appartenenti indistintamente a qualsiasi pool genico in quanto tutti hanno determinanti antigenici comuni. Raramente si effettua la ricerca parassitologica su biopsia muscolare. In alcuni pazienti infetti da T3, a causa del basso numero di larve prodotte dalle femmine di questo parassita, si ha sierconversione dopo 60-70 giorni dall'infezione, quando la terapia specifica non ha più effetto. Attualmente la ricerca degli anticorpi specifici viene effettuata presso l'ISS.

Per il trattamento delle infezioni da *Trichinella* vengono utilizzati derivati benzimidazolici (mebendazolo, tiabendazolo, albendazolo), ma la loro azione si esplica sulla fase intestinale (per lo più asintomatica nelle infezioni da T3), e sulla fase migratoria delle larve, mentre risulta di dubbia o nessuna efficacia nei confronti delle larve muscolari, protette dalla cellula nutrice. Il trattamento farmacologico deve tenere conto sia del rischio di scatenare una reazione anafilattica legata alla morte di migliaia di larve migranti nell'ospite, sia all'alta tossicità del farmaco nei confronti dell'organismo ospite. Il trattamento con cortisonici per controllare le reazioni allergiche deve tenere conto del fatto che, se effettuato nella seconda settimana dall'infezione, favorisce l'attecchimento di un maggior numero di larve nei muscoli.

Il congelamento delle carni può sicuramente essere considerato un mezzo di risanamento, tuttavia numerosi fattori contribuiscono alla sopravvivenza delle larve muscolari a questo trattamento (specie parassita, età delle larve muscolari, specie ospite, temperatura e tempo di congelamento), per cui con i dati attualmente disponibili non è possibile stabilire un trattamento che garantisca la salubrità del prodotto. Il calore (> 65°C) inattiva rapidamente il parassita, ma la cottura deve riguardare tutta la carne, compresa la parte interna. La salagione e

**Infezioni da ceppi  
di *Escherichia coli*  
produttori di verotossina  
e sorveglianza della sindrome  
emolitico-uremica**

l'essiccamento inattivano le larve muscolari, ma il periodo e le modalità di stagionatura (temperatura ed umidità) influiscono sulla sopravvivenza del parassita. Le larve sopravvivono a lungo negli insaccati conservati sotto olio.

E' stato recentemente dimostrato come alcuni ceppi di *Escherichia coli* siano capaci di provocare diarrea mediante la produzione di un fattore tossico per diverse linee cellulari e, in particolare, per le cellule VERO. Questo fattore, denominato verotossina (VT), è molto simile alla tossina di *Shigella dysenteriae* (Shiga toxin), sia per le sue proprietà biologiche (citotossicità, letalità per il topo, enterotossicità nel saggio dell'ansa ileale di coniglio) che per le sue caratteristiche biochimiche. I ceppi di *E. coli* produttori di VT (Verotoxigenic *E. coli*, VTEC) provocano colite emorragica, caratterizzata da nausea, vomito, forti dolori addominali, diarrea dapprima acquosa e quindi, dopo 1 o 2 giorni, fortemente ematica. Il passaggio della tossina nel circolo sanguigno può provocare complicanze di tipo sistemico, dovute all'azione della tossina stessa sulla microvascolatura di alcuni organi. La complicanza più tipica di questa infezione intestinale è la "sindrome emolitico-uremica" (SEU). Questa sindrome costituisce una delle principali cause di insufficienza renale acuta nell'infanzia ed è caratterizzata anche da piastrinopenia e anemia emolitica microangiopatica.

La maggior parte dei ceppi VTEC che causano infezione nell'uomo appartiene ad un particolare sierotipo, lo O157:H7; sono stati anche isolati ceppi VT+ appartenenti ai sierogruppi O111 e O26.

I ceppi VTEC sono stati frequentemente isolati dall'intestino degli animali da allevamento, che rappresentano probabilmente il principale serbatoio di questa infezione. La maggior parte degli studi è stata condotta sui bovini, ma non si esclude che lo spettro d'ospite di questi micro-organismi sia più ampio.

Nell'uomo, l'infezione viene generalmente acquisita attraverso il consumo di alimenti di origine bovina cotti in maniera insufficiente. La maggior parte delle epidemie di colite emorragica descritte in Nord America e Gran Bretagna, infatti, è stata causata dal consumo di hamburger o polpette poco cotte tanto che, in questi paesi, l'infezione da VTEC viene comunemente definita "hamburger disease". Sebbene l'infezione venga acquisita prevalentemente per via alimentare, lo studio delle epidemie in comunità ha dimostrato come essa possa diffondersi anche mediante trasmissione da persona a persona.

Fino ad oggi, la maggior parte delle ricerche sulle infezioni da VTEC è stata condotta in Canada, USA e Gran Bretagna e ha dimostrato come questi microorganismi rappresentino un importante problema di sanità pubblica. I VTEC, infatti, sono stati implicati in numerose, gravi epidemie di colite emorragica e in oltre il 30% dei casi sporadici di questa malattia. L'infezione da VTEC, inoltre, è stata associata all'80-90% dei casi di SEU studiati in quelle nazioni.

La situazione epidemiologica sembra essere notevolmente diversa nell'Europa continentale. Qui, infatti, la prima segnalazione di un'infezione umana da VTEC è stata pubblicata solo nel 1987, e ha riguardato un caso di colite emorragica da O157:H7 in Belgio. Altri isolamenti sporadici di VTEC sono stati effettuati in Germania, Svezia e Cecoslovacchia da casi di diarrea infantile, SEU e colite ulcerosa.

Dal maggio 1988, il Laboratorio di Ultrastrutture, in collaborazione con il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica e di Batteriologia e Micologia Medica, congiuntamente con la Società Italiana di Nefrologia Pediatrica, ha istituito un sistema di sorveglianza della SEU su base nazionale.

Obiettivi generali di tale sorveglianza sono: stimare l'incidenza della SEU in Italia e descriverne la distribuzione geografica e temporale; descrivere la storia naturale

*Struttura ed obiettivi  
della sorveglianza*

della malattia, precisandone il quadro clinico e il decorso; utilizzare i casi di SEU come "eventi sentinella" per tenere sotto controllo le infezioni da VTEC in Italia.

Poiché questa sindrome costituisce la manifestazione clinica più caratteristica dell'infezione da VTEC, i casi di SEU possono essere considerati un indice molto attendibile dell'incidenza di infezioni da VTEC in una popolazione. Inoltre, il numero non elevato di casi di SEU per anno e il fatto che essi vengono generalmente assistiti presso un numero ridotto di centri specializzati per la nefrologia e dialisi in età pediatrica hanno reso tecnicamente realizzabile un sistema di sorveglianza capace di coprire l'intero territorio nazionale.

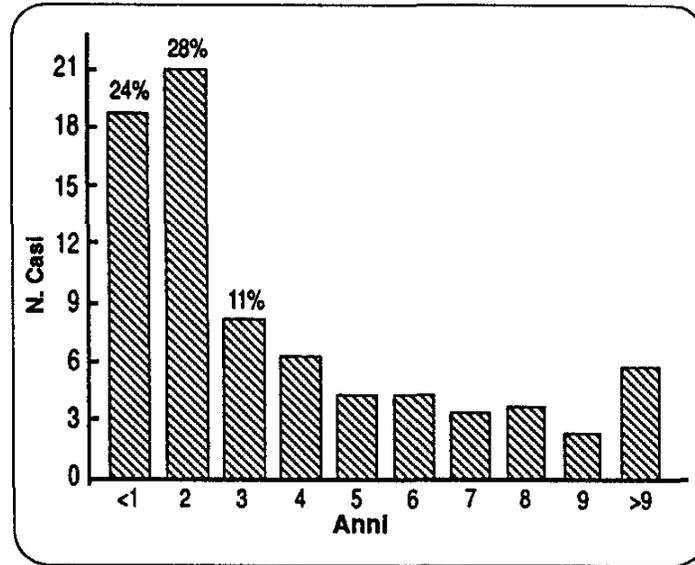
Partecipano allo studio tutti i centri italiani di nefrologia pediatrica, con centro di coordinamento presso la Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

Per ogni caso, definito secondo criteri clinico-diagnostici stabiliti nel protocollo di sorveglianza, vengono raccolti dati clinici ed epidemiologici mediante apposito questionario, nonché campioni di feci e siero per le indagini di laboratorio. Un caso viene considerato associato ad infezione da VTEC quando risulta positivo ad uno o più dei seguenti esami: presenza di *E. coli* VT-produttore o di VT libera nelle feci; presenza di anticorpi serici VT-neutralizzanti; presenza di anticorpi serici diretti verso il lipopolisaccaride dei tre principali sierogruppi di VTEC: O157, O26, O111.

Dal 1° maggio 1988 al 1° aprile 1992 sono stati notificati 74 casi di SEU. L'incidenza della SEU in Italia in questo periodo è stata stimata in 0,2 casi per 100.000 residenti per anno, nella fascia di età 0-15 anni. Questo valore risulta notevolmente inferiore a quelli riportati in letteratura per paesi quali USA, Canada, Gran Bretagna e Argentina.

La Figura 1 mostra la distribuzione per età dei casi alla presentazione. L'età mediana era di 24 mesi. Il 64% dei casi si è verificato durante i primi 3 anni di-vita. Quarantuno pazienti erano maschi e 33 femmine.

**Figura 1. - Età alla presentazione dei casi**

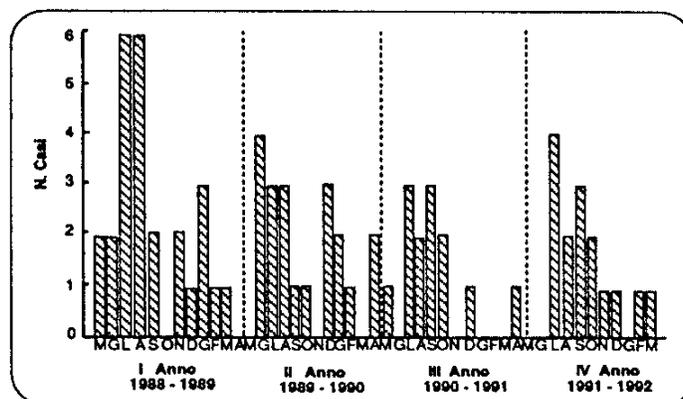


**Figura 2. - Distribuzione regionale dei casi**



Le Figure 2 e 3 mostrano rispettivamente la distribuzione geografica e stagionale dei casi di SEU. Quaranta casi (60%) si sono verificati nei mesi estivi.

Figura 3. - Distribuzione stagionale dei casi



Tra i 70 casi per cui erano disponibili dati clinici, 69 presentavano insufficienza renale acuta. Emodialisi è stata eseguita in 28 pazienti, dialisi peritoneale in 22. Quattordici casi sono stati sottoposti a plasmferesi. Il follow-up a 3 mesi, disponibile per 65 pazienti, mostrava una funzione glomerulare normale in 52 di essi (80%).

Le indagini microbiologiche e sierologiche sono state effettuate su 60 bambini, e hanno mostrato evidenza di infezione da VTEC in 46 casi (76,6%; Tabella 3). In 30

Tabella 3. - Evidenza di infezione da VTEC in 60 pazienti con sindrome emolitico-uremica

Evidenza di Infezione da VTEC	N. Pazienti positivi	%
Isolamento VTEC	4	6,6
VT fecale libera	14	23,3
Anticorpi VT-neutralizzanti	11	18,3
Anticorpi anti-lipopolisaccaride (O157, O26, O111)	36	60,0
<b>TOTALE</b>	<b>46</b>	<b>76,6</b>

pazienti l'infezione era dovuta a ceppi di sierogruppo O157.

I dati epidemiologici, raccolti per studiare alcuni possibili fattori di rischio, sono in corso di elaborazione.

L'attività di sorveglianza ha consentito di descrivere per la prima volta in Italia casi di infezione da VTEC.

Anche nel nostro paese la maggior parte dei casi di SEU risulta associata ad infezione da VTEC e in particolare a *E. coli* di sierogruppo O157.

Nel periodo considerato non sono stati osservati episodi epidemici, né una tendenza all'aumento dell'incidenza della SEU, fenomeno segnalato in altri paesi europei, quali Gran Bretagna e Germania.

I valori relativamente bassi di incidenza della SEU stimati sembrano confermare come le infezioni da VTEC siano fortunatamente ancora poco frequenti in Italia. Tuttavia, la rapida diffusione che i VTEC hanno avuto in altri paesi e la gravità delle manifestazioni cliniche dell'infezione rendono necessario mantenere un'attenta sorveglianza su queste infezioni, al fine di controllare e possibilmente prevenire la loro diffusione sul nostro territorio.

***Studi epidemiologici  
su popolazioni con esposizioni  
professionali ad amianto***

Le attività lavorative cui si riferiscono gli studi epidemiologici svolti sono diverse. In primo luogo, si è ritenuto opportuno studiare gli addetti alla produzione di manufatti in cemento amianto, perché questa attività ha rappresentato uno dei principali impieghi dell'amianto in Italia. I dati qui presentati si riferiscono a dieci stabilimenti dell'Emilia-Romagna, ma altri studi di coorte sono in corso nelle Marche e nel Lazio, e sono in fase di progettazione in altre regioni. E' inoltre stato studiato il rischio da amianto nel settore dei trasporti, in particolare fra gli addetti alla costruzione e riparazione delle carrozze ferroviarie (in Campania) e i marittimi (nel Lazio).

In tutte le coorti studiate, la mortalità per tutti i tumori è superiore a quella attesa in base ai tassi della popolazione

residente nella regione corrispondente. L'incremento della mortalità è significativo, sul piano statistico, per i tumori polmonari fra gli addetti alla costruzione di carrozze ferroviarie e fra i marittimi, e per i tumori di pleura, mediastino ed altre parti dell'apparato respiratorio in tutte e tre le coorti considerate. Fra gli addetti alla costruzione di carrozze ferroviarie va inoltre segnalato un significativo incremento dei tumori maligni del peritoneo (mesoteliomi peritoneali, oltre che pleurici, possono essere indotti dall'inalazione di amianto).

Uno studio di coorte relativo a tutti i titolari di rendita per asbestosi al 1° gennaio 1980 è tuttora in corso. Ci si aspetta, da tale studio, un ulteriore contributo alla conoscenza degli effetti a distanza dell'esposizione a elevate concentrazioni di amianto, in una vasta gamma di situazioni lavorative a rischio.

Parallelamente alla conduzione di studi di coorte relativi a popolazioni esposte ad amianto per motivi professionali, è stato condotto uno studio collaborativo con l'obiettivo di identificare i casi di mesotelioma pleurico verificatisi in Italia in un quinquennio e valutarne la possibile pregressa esposizione ad amianto. I casi, complessivamente 575, sono stati segnalati da 88 centri operanti in 14 regioni; per il 65% dei soggetti erano disponibili informazioni sull'occupazione svolta e/o su esposizioni non professionali all'amianto. Per il 58% di questi soggetti è stata giudicata certa o possibile una pregressa esposizione ad amianto. Di particolare interesse, in quest'ultimo studio, è l'individuazione di cinque casi di mesotelioma per i quali può essere documentata un'esposizione ad amianto ambientale, non professionale. Questo tema è stato maggiormente approfondito in un ulteriore studio, relativo alle città di La Spezia e Livorno, in cui sono stati identificati 16 casi di mesotelioma pleurico in soggetti che avevano avuto un'esposizione domestica ad amianto, dovuta alla presenza di abiti da lavoro contaminati e/o di pannelli isolanti.

**Il colera nel 1991**

Durante i primi mesi del 1991, un paese dell'America del Sud, il Perù, viene colpito, per la prima volta in questo secolo, da una grave epidemia di colera.

La rapida diffusione della malattia e l'elevato numero di casi segnalati in Perù durante il periodo iniziale dell'epidemia hanno provocato un immediato stato d'allerta nei paesi confinanti e in tutti quei paesi, compresi quelli della Comunità Europea, che con il Perù hanno scambi commerciali riguardanti in particolare l'importazione di derrate alimentari.

Per questo motivo, durante la fase iniziale dell'epidemia, la Comunità Europea ha provveduto ad inviare in Perù una delegazione di esperti con competenze diverse provenienti da alcuni paesi membri, compresa l'Italia, al fine di verificare la situazione epidemica e valutare le possibili conseguenze sull'importazione di diversi generi alimentari da parte dei paesi della Comunità.

Misure cautelative riguardanti l'importazione dei generi alimentari considerati a rischio di contaminazione da parte del *Vibrio cholerae* sono state proposte e adottate dalla Comunità Europea ed hanno riguardato inizialmente il Perù e successivamente diversi paesi dell'America Latina nei quali l'epidemia di colera si è andata diffondendo abbastanza rapidamente.

È tuttavia da sottolineare che, sebbene gli scambi commerciali e i movimenti passeggeri tra i paesi del Terzo Mondo e i paesi industrializzati siano talvolta molto intensi, lo standard socio-economico ed igienico-sanitario di questi ultimi è in grado di prevenire e controllare l'eventuale diffusione di un'infezione come quella colerica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità non ha mai documentato episodi epidemici di colera dovuti al consumo di alimenti regolarmente importati dai paesi considerati "infetti".

Casi di colera importati e/o casi sporadici riferibili a soggetti che hanno ingerito alimenti contaminati, non commercializzati per le vie ufficiali, non sono stati finora segnalati in Italia; possono verificarsi e sono stati segnalati

in diversi paesi industrializzati dopo l'inizio di questa nuova epidemia di colera, tuttavia nessun episodio di tipo epidemico è stato riportato.

Originario dell'India, il vibrione del colera ha avuto nel secolo scorso una vasta diffusione anche fuori del continente asiatico dando origine a diverse pandemie, sei per l'esattezza, dal 1819 al 1889.

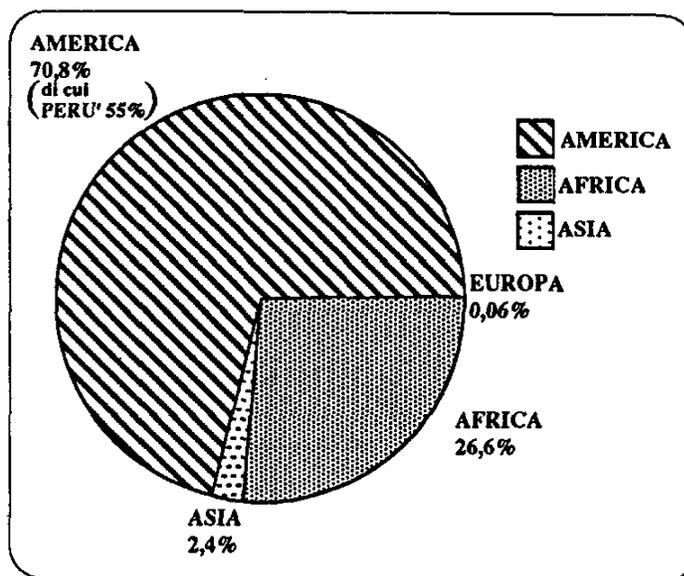
Nel 1961 si assiste all'inizio di una nuova pandemia, la settima, che dal focolaio primario nelle isole Celebes in Indonesia si diffonde prima in quasi tutte le regioni del continente asiatico per colpire successivamente, nei primi anni '70, molte regioni del continente africano. Sempre in questi anni, i peggiori di questa nuova pandemia con 70.000 casi nel 1970 e 113.000 nel 1973 notificati in tutto il mondo, il colera colpisce anche diversi paesi europei tra quali l'Italia nell'estate 1973.

I motivi di una così ampia diffusione vanno ricercati nell'incremento dei movimenti dei passeggeri e merci tra un paese e l'altro dei diversi continenti, ma anche nel cambiamento di biotipo dell'agente causale del colera della VII pandemia; *Vibrio cholerae* biotipo ElTor sostituì infatti il biotipo classico responsabile delle pandemie del secolo scorso. Diverse sono le caratteristiche che differenziano i due biotipi ma quelle che maggiormente hanno contribuito all'estesa diffusione del biotipo ElTor sono principalmente la sua maggiore resistenza ai fattori ambientali e sopravvivenza nei veicoli di infezione nonché la sua più bassa virulenza che si traduce in pratica in un più basso tasso di letalità (attorno all'1%), accompagnata però ad una elevata percentuale di infezioni inapparenti e/o con sintomatologia moderata o atipica. Da ciò l'estrema importanza dei portatori asintomatici nella diffusione della malattia, la capacità di *V. cholerae* ElTor di sopravvivere nell'ambiente anche in periodi interepidemici ed infine la persistenza dell'infezione in uno stato di endemicità. Queste caratteristiche spiegano ancora una volta perché l'epidemia di colera iniziata in Perù verso la

fine del gennaio 1991 si sia diffusa rapidamente in tutto il territorio peruviano e successivamente in molti altri paesi dell'America del Sud.

La velocità di diffusione del colera in Perù non ha precedenti durante la VII pandemia: 1.700 casi al giorno durante i primi quattro mesi di epidemia e 20.000 casi alla settimana durante i tre mesi successivi, per un totale di circa 300.000 casi nell'arco di un anno, pari a circa il 60% di tutti i casi di colera notificati in tutto il mondo (Figura 4).

Figura 4. - Dati OMS sulla diffusione del colera nel 1991



Verso la fine del febbraio 1991 vengono segnalati i primi casi di colera in Ecuador, a marzo in Colombia e ad aprile in Brasile. Alla fine di agosto il colera arriva in Bolivia e a dicembre, in Venezuela, viene notificato un caso importato dalla Colombia.

In totale sono 13 i paesi dell'America Latina colpiti dall'epidemia con un numero globale di casi pari a circa il

70% di quelli riportati dall'OMS in tutto il mondo nel 1991, con un tasso di letalità che fortunatamente si mantiene piuttosto basso, intorno all'1%.

Il colera compare anche in America centrale nel giugno 1991. In sei settimane la malattia si diffonde in cinque stati messicani e successivamente in diversi paesi confinanti, Guatemala, El Salvador, Honduras e Nicaragua. A Panama, in una regione tropicale confinante con la Colombia, il colera colpisce in breve tempo l'1% della popolazione con un tasso di letalità piuttosto elevato (2,4%), a causa della difficoltà da parte della popolazione a raggiungere i centri di assistenza sanitaria. Negli Stati Uniti, infine, durante il 1991 sono stati segnalati 24 casi di colera, 16 correlati direttamente all'epidemia del Sud America: in 11 casi si trattava di soggetti che avevano consumato crostacei non preparati industrialmente e illegalmente importati da alcuni viaggiatori dall'Ecuador, altri 5 erano riferibili a soggetti infetti provenienti direttamente dall'Ecuador e dal Perù.

A tutt'oggi per il colera non esistono misure preventive e di controllo specifiche ed efficaci. Il vaccino attualmente disponibile, peraltro non consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, non conferisce alcuna protezione nei bambini al di sotto dei 5 anni, negli adulti la sua efficacia raggiunge appena il 30-50% e risulta inoltre piuttosto limitata nel tempo, fino ad un massimo di 6 mesi.

La chemioprolifassi di massa, anche se utilizzata in modo corretto, non è in grado da sola a contenere la diffusione epidemica del colera, viceversa può causare l'insorgenza di multiresistenza batterica verso i comuni antibiotici anticolerici.

Le misure di prevenzione e controllo dell'infezione colerica si riducono quindi ad interventi generali di sanità pubblica, all'applicazione di norme igienico-sanitarie generiche quali quelle di consumare solo acqua bollita e cibi adeguatamente cotti, di evitare la manipolazione degli alimenti da parte di soggetti potenzialmente infetti e di

*Strategie per la prevenzione  
delle infezioni ospedaliere*

prestare particolare attenzione all'igiene personale.

L'applicazione corretta di queste norme insieme ad una attiva opera di informazione, allerta e vigilanza nonché ad un tempestivo utilizzo del trattamento standard di reidratazione dei soggetti più gravi, oltre a limitare la diffusione dell'infezione, contribuiscono a mantenere basso il tasso di letalità.

È facile comprendere tuttavia come l'applicazione di queste norme generiche ma molto efficaci risulti difficoltosa se non impossibile per quelle popolazioni del Terzo Mondo che vivono in ambienti urbani e/o rurali mancanti di approvvigionamenti idrici controllati e di rete fognaria e il cui standard di vita è talvolta al limite della sopravvivenza.

Le infezioni ospedaliere rappresentano un fenomeno di grande rilevanza in sanità pubblica: costituiscono, infatti, la complicanza in assoluto più frequente in ospedale (in media il 5% circa dei pazienti ricoverati contrae durante il ricovero una infezione); la mortalità attribuibile all'insorgenza di una infezione ospedaliera può essere molto elevata (soprattutto nel caso di sepsi e di infezioni delle basse vie respiratorie), sebbene l'attuazione di programmi di intervento consenta di prevenire più di un terzo dei casi.

L'insorgenza di una infezione ospedaliera, che poteva essere evitata attuando appropriate misure preventive, pone delicati problemi di natura etica e medico-legale: è essenziale assicurare a tutti i pazienti ricoverati nei nostri ospedali una qualità ottimale dell'assistenza, riducendo al minimo il rischio di complicanze iatrogene.

Date queste caratteristiche del fenomeno si impone la pianificazione ed attuazione di programmi di controllo a diversi livelli (nazionale, regionale, locale) che garantiscano la messa in opera di quelle misure che sono state dimostrate essere efficaci a ridurre al minimo il rischio di complicanze infettive.

*Frequenza di infezioni ospedaliere*

L'Istituto Superiore di Sanità ha avviato dal 1981 un progetto di ricerca a livello nazionale sul tema, con l'obiettivo di fornire, a quanti fossero responsabili dell'attuazione di programmi di controllo, dati epidemiologici utili alla pianificazione di detti interventi. I diversi studi epidemiologici condotti in questi anni sono stati inizialmente orientati a descrivere la frequenza e distribuzione di tale patologia, poi sempre più specificamente mirati a documentare la diffusione di pratiche assistenziali non appropriate e a valutare l'impatto di programmi di intervento in questo settore.

La Tabella 4 sintetizza i risultati degli studi multicentrici di prevalenza e di incidenza condotti in questi anni in Italia, in diverse aree ospedaliere.

**Tabella 4. - Studi multicentrici sulle infezioni ospedaliere in Italia**

Tipo di studio	Area ospedaliera	Autore	Anno	Pazienti N.	Infezioni %
Prevalenza	Generale	Moro	1983	34.577	6,8
Incidenza	Terapia intensiva	Ippolito	1985	4.000	30,4
Incidenza	Chirurgia generale	Greco	1987-89	7.641	13,6
Incidenza	Terapia intensiva neonatale	Zunin	1989	8.756	18,3
Incidenza	Pazienti con cateterismo venoso centrale	Moro	1991	1.053	4,5*

\* solo infezioni associate a catetere

Nel 1983, la prevalenza di infezioni ospedaliere in 130 ospedali è risultata essere pari a 6,8%, consistentemente più bassa rispetto a quella rilevata in studi analoghi in altri paesi europei (range 9-12%). Tale differenza può essere in

parte attribuita a differenze nel case-mix ospedaliero, anche se è probabile una sottostima della reale frequenza di infezioni ospedaliere in questo studio. Dopo lo studio di prevalenza iniziale, sono stati effettuati numerosi studi multicentrici di incidenza in pazienti ad alto rischio: tutti hanno rilevato una frequenza più elevata di infezioni, sia rispetto alla stima iniziale di prevalenza che relativamente ad altri studi effettuati in reparti analoghi di altri paesi.

L'evidenza di un eccesso di infezioni ospedaliere negli ospedali italiani partecipanti è confermata anche quando si prendono in considerazione sottogruppi di pazienti clinicamente omogenei e si utilizzano indicatori specifici, quale ad esempio l'incidenza di infezioni della ferita chirurgica in seguito ad interventi puliti (interventi che non interessano l'apparato gastroenterico, respiratorio ed urinario). Uno studio condotto a livello multicentrico nel 1987-1989 mette in evidenza una incidenza di infezioni consistentemente più elevata rispetto ad altri studi riportati in letteratura (3,2/100 pazienti operati).

*Diffusione di programmi di controllo*

Il Ministero della Sanità ha emanato nel 1985 e nel 1988 due circolari specifiche sul tema, che hanno definito i requisiti di base dei programmi di controllo: costituzione in ciascun ospedale di un Comitato per la lotta alle infezioni ospedaliere ed individuazione di una figura infermieristica da impegnare a tempo pieno nelle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni. A distanza di tre anni dalla Circolare ministeriale del 1985, l'Istituto Superiore di Sanità ha effettuato una indagine conoscitiva in tutti gli ospedali pubblici italiani, con lo scopo di quantificare quanti ospedali si erano attenuti alla circolare e descrivere le scelte fatte nella creazione di tali organismi. Fra i 391 ospedali rispondenti, solo il 37% aveva costituito il Comitato e il 21% si era dotato di una figura infermieristica addetta al controllo delle infezioni. La proporzione di ospedali, che aveva costituito il Comitato ed impegnato una figura infermieristica nel programma, aumenta proporzionalmente all'aumentare delle dimensioni dell'ospedale: dal 20 e 10% rispettivamente negli

ospedali con meno di 200 posti letto, all'83% negli ospedali con più di 1.500 posti letto. È interessante, inoltre, notare come solo l'11,5% dei rispondenti avesse attivato sia il Comitato che disegnato un gruppo operativo, con almeno un medico ed una infermiera specificamente addetti a tale attività.

Tale dato viene confermato da una indagine effettuata nel 1990 in 129 centri di terapia intensiva: solo nel 14% degli ospedali rispondenti era stato sia attivato il Comitato di controllo delle infezioni ospedaliere che individuati una infermiera e un medico addetti al controllo delle infezioni ospedaliere e attivata una centrale di sterilizzazione; il 30% dei rispondenti ha dichiarato di disporre solo di una infermiera o di un medico addetti al programma di controllo.

I risultati di queste indagini mettono in evidenza come i programmi di intervento delle infezioni in ospedale stentino a divenire operativi. Gli studi effettuati in questi anni e la diffusione di conoscenze attraverso convegni, seminari e corsi di formazione hanno però sicuramente contribuito ad aumentare la sensibilizzazione al problema e a far conoscere le misure di controllo dimostrate efficaci per la prevenzione delle infezioni.

Dall'indagine prima citata, effettuata nel 1990, emerge come le misure preventive adottate in reparti ad alto rischio, quali le terapie intensive, siano di livello comparabili agli altri paesi europei: il 60% dei centri rispondenti aveva adottato le principali misure raccomandate per la prevenzione delle infezioni urinarie, il 70% quelle per la prevenzione delle infezioni intravascolari, il 25% quelle per la prevenzione delle polmoniti, il 27% quelle per un corretto uso degli antibiotici.

Nel 1986 il Ministero della Sanità ha avviato un progetto dimostrativo, mirato a valutare l'efficacia di programmi di intervento mirati alle infezioni ospedaliere in chirurgia. Il progetto ha coinvolto 18 reparti di chirurgia generale e 2 di chirurgia toracica di tre regioni (Abruzzo, Campania, Sardegna) e ha stimato la riduzione dell'incidenza di infe-

*Efficacia di programmi  
di intervento*

zioni ospedaliere, ottenibile con un programma di intervento caratterizzato dall'avvio di un sistema di sorveglianza delle infezioni, dalla revisione di pratiche assistenziali e dalla definizione di protocolli di comportamento. I risultati dello studio evidenziano alcuni aspetti di interesse: 1) è stata rilevata una consistente variabilità dell'efficacia dell'intervento per le diverse localizzazioni di infezione: l'incidenza globale di infezioni è stata ridotta del 20%, ma, mentre l'incidenza di polmoniti post-operatorie è stata drammaticamente ridotta del 40%, la riduzione delle infezioni urinarie e della ferita chirurgica sul totale della popolazione studiata non è statisticamente significativa; 2) l'impatto dell'intervento varia da reparto a reparto: in un gruppo di tre reparti è stata osservata una riduzione della incidenza di infezioni della ferita chirurgica del 72%, mentre negli altri reparti l'intervento non ha avuto effetto. Da ciò ne deriva che alcune infezioni ospedaliere sono più facilmente prevenibili rispetto ad altre e che, in contesti ove le pratiche assistenziali sono molto distanti da quelle ottimali, la quota di infezioni evitabili è molto più elevata di quella descritta in letteratura.

***Donazioni di sangue presso  
i centri trasfussionali italiani:  
sorveglianza dello screening  
per anticorpi anti-HIV***

Al dicembre 1991 sono pervenuti al Centro Operativo AIDS dati su 8.278.542 donazioni saggiate per anticorpi anti-HIV; questi si riferiscono al periodo compreso tra il secondo semestre 1985 e il primo semestre 1991. Inoltre sono pervenuti dati su 162.159 donazioni relative al secondo semestre 1991, che, per la loro bassa incidenza, non vengono incluse in questa analisi.

I dati sono stati raccolti secondo le schede previste dalla Circolare ministeriale n. 47 del 16.07.86, dal D.M. 14 del 15.01.88 e, ultima approvata, dalla Circolare ministeriale del 7.05.90; la nuova scheda riepilogativa semestrale e il flusso informativo sono stati messi a punto con la collaborazione della Società Italiana di Immunoematologia e della Trasfusione del Sangue - Associazione Italiana Cen-

tri Trasfusionali (SIITS-AICT). In particolare, il flusso informativo è organizzato nel seguente modo: dai centri trasfusionali i dati sono inviati alle regioni (Assessorati alla Sanità), di qui al centro (Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Sanità). A livello regionale, i dati vengono raccolti collaborativamente fra un funzionario regionale e il referente regionale della SIITS-AICT, per ottenere la massima rispondenza.

Pertanto, le schede sono pervenute dagli Uffici regionali distinte per i diversi centri, ma anche dagli stessi centri trasfusionali.

Presso l'ISS è stato predisposto un archivio computerizzato di dette schede su personal computer, mediante un apposito programma di archivio, che prevede un record per ogni scheda. Tale programma prevede anche alcune elaborazioni automatiche standard, mentre alcune analisi particolari vengono eseguite mediante il programma specifico per la sorveglianza epidemiologia Epi Info [elaborato presso i Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA ed attualmente standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Global Programme on AIDS)].

Come di consueto, i risultati vengono presentati secondo 3 analisi principali:

A - l'andamento della sieropositività per anno (distinto in donatori periodici e non periodici);

B - l'andamento della sieropositività per area geografica del paese (distinto in donatori periodici e non periodici);

C - una descrizione dettagliata dei donatori trovati sieropositivi per quanto attiene alle modalità d'infezione, sia per area geografica che per anno.

A - La Tabella 5 riassume il numero totale di donazioni saggiate e risultate positive per anno. La prevalenza dell'infezione da HIV mostra un trend nettamente discendente (da 0,027% nel 1985 a 0,005% nel I semestre 1991); la prevalenza di positività globale per tutto il periodo è di 0,013% (era 0,016% nel 1989).

**Tabella 5. - Screening delle donazioni di sangue. Ripartizione per anno**

Anno	Donazioni	Positive	Positività %
1985	328.354	89	0,027
1986	1.038.776	257	0,025
1987	1.364.856	200	0,015
1988	1.528.082	192	0,013
1989	1.643.031	197	0,012
1990	1.752.147	122	0,007
1991	623.296	29	0,005
<b>TOTALE</b>	<b>8.278.542</b>	<b>1.086</b>	<b>0,013</b>

La Tabella 6 presenta il numero di donazioni semplicemente reattive al primo test ELISA e quelle confermate mediante test Western Blot (WB); tutti i test reattivi all'esame immuno-enzimatico non confermati al WB si considerano "falsi positivi".

**Tabella 6. - Screening delle donazioni di sangue. Ripartizione per anno**

Anno	Donazioni	SRE	PC	PC/SRE %
1985	174.628	281	45	16,0
1986	628.561	847	136	16,0
1987	911.731	660	108	16,3
1988	1.389.834	2.530	149	5,8
1989	1.627.925	2.630	190	7,2
1990	1.752.147	2.190	122	5,5
1991	623.296	982	29	2,9
<b>TOTALE</b>	<b>7.108.122</b>	<b>10.120</b>	<b>779</b>	<b>69,4</b>

*SRE = Singole Reattività in ELISA; PC = Positivi Confermati*

Va subito notato che l'incompletezza del dato relativo al numero di Singole Reattività in ELISA per il periodo 1985-1987 è per lo più dovuto al fatto che questa informazione non era specificamente richiesta dalla scheda allora in vigore. Si conferma l'elevata proporzione di false reattività, sostanzialmente immutata nel triennio 1988-1990.

Le Tabelle 7a e 7b presentano l'andamento annuale della sieroprevalenza, distinto in donatori periodici e non periodici.

**Tabella 7a.** - *Screening delle donazioni di sangue. Donatori periodici. Ripartizione per anno*

Anno	Donazioni	Positive	Positività %
1985	79.173	4	0,005
1986	459.403	49	0,011
1987	658.311	39	0,006
1988	403.516	27	0,007
1989	709.358	17	0,002
1990	966.304	17	0,002
1991	440.331	6	0,001
<b>TOTALE</b>	<b>3.716.396</b>	<b>159</b>	<b>0,004</b>

**Tabella 7b.** - *Screening delle donazioni di sangue. Donatori non periodici. Ripartizione per anno*

Anno	Donazioni	Positive	Positività %
1985	23.097	12	0,052
1986	98.086	60	0,061
1987	219.891	98	0,045
1988	141.197	43	0,030
1989	247.086	66	0,027
1990	185.417	58	0,031
1991	84.800	16	0,019
<b>TOTALE</b>	<b>999.574</b>	<b>353</b>	<b>0,035</b>

Di nuovo, l'incompletezza del dato relativo alla distinzione fra donatori periodici e non periodici è per lo più dovuto al fatto che questa informazione non era specificamente chiesta dalla scheda in vigore dal 1988.

Tuttavia, già nel 1989, a seguito di attive sollecitazioni, ma soprattutto nel 1990, l'informazione su questo aspetto è migliorata, per cui la distinzione fra donazioni in donatori periodici e non periodici è pari al 65,7% (1.151.721/

1.752.147) delle donazioni, superando il valore del 1987 (64,3%).

Aspetto di particolare interesse è che la prevalenza d'infezione nei donatori periodici (0,004%) è 8,7 volte inferiore a quella dei non periodici (0,035%); inoltre, mentre nei donatori periodici si osserva una diminuzione della sieroprevalenza, soprattutto dal 1988 in poi, questo non avviene nei donatori non periodici dove la prevalenza è progressivamente scesa fino al 1988 ed è poi rimasta costante fino al 1991 (la diminuzione della prevalenza nel I semestre 1991 non è statisticamente significativa per la bassa incidenza del campione in esame, chi quadrato per il trend lineare).

A parte i dati per il 1988, in cui il brusco calo d'informazione, legato ad una modifica della scheda di segnalazione, può rendere meno aderente alla realtà il dato su riportato, i dati per gli anni successivi sono largamente rappresentativi della situazione reale. Tuttavia, non si può sottovalutare il fatto che per oltre il 50% dei donatori sieropositivi non sia possibile la distinzione fra donatori periodici e non periodici.

B - La Tabella 8 illustra la diversa sieroprevalenza a seconda delle aree geografiche del paese.

**Tabella 8. - Screening delle donazioni di sangue. Periodo: 1985- 1991. Ripartizione per area geografica**

Area	Donazioni	Positive	Positività %
Nord occidentale	1.361.256	115	0,008
Nord centrale	2.933.412	302	0,010
Nord orientale	1.280.563	51	0,004
Centro	1.518.318	294	0,019
Sud	673.948	138	0,020
Isole	511.045	186	0,036
<b>ITALIA</b>	<b>8.278.542</b>	<b>1.086</b>	<b>0,013</b>

Nella tabella si può notare la differente sieroprevalenza fra aree geografiche (l'attribuzione delle regioni nelle varie aree geografiche definite è presentata nella Tabella 12): il tasso di prevalenza più basso (0,004%) si registra nell'Italia Nord orientale, mentre al Centro (0,019%), Sud (0,020%) e nell'Italia insulare (0,036%) è rispettivamente 1,5 e 2,8 volte superiore alla media nazionale (0,013%).

Risulta evidente l'utilità di distinguere il Nord Italia in 3 settori, per i diversi valori di sieroprevalenza.

Le Tabelle 9a e 9b presentano la sieroprevalenza in donatori periodici e non periodici, distinta per area geografica.

**Tabella 9a.** - *Screening delle donazioni di sangue. Periodo: 1985-1991. Donatori periodici. Ripartizione per area geografica*

Area	Donazioni	Positive	Positività %
Nord occidentale	633.819	7	0,001
Nord centrale	1.394.930	67	0,005
Nord orientale	685.818	14	0,002
Centro	711.548	39	0,005
Sud	175.857	21	0,012
Isole	114.424	10	0,009
<b>ITALIA</b>	<b>3.716.396</b>	<b>158</b>	<b>0,004</b>

**Tabella 9b.** - *Screening delle donazioni di sangue. Periodo: 1985-1991. Donatori non periodici. Ripartizione per area geografica*

Area	Donazioni	Positive	Positività %
Nord occidentale	58.613	21	0,036
Nord centrale	80.669	63	0,078
Nord orientale	54.381	13	0,024
Centro	390.680	147	0,038
Sud	313.825	77	0,025
Isole	101.406	32	0,032
<b>ITALIA</b>	<b>999.574</b>	<b>353</b>	<b>0,035</b>

Sull'incompletezza dei dati delle Tabelle 9a e 9b vale quanto già osservato per le Tabelle 6, 7a e 7b.

Inoltre, mentre per i donatori periodici si osserva un trend ascendente Nord-Sud, questo non avviene nei donatori non periodici, dove la sieroprevalenza è nel Nord-Centro più alta (2,2 volte maggiore del valore medio delle altre zone).

C - Le Tabelle 10a e 10b presentano, rispettivamente come frequenze e come percentuali, la distribuzione dei donatori HIV-positivi per modalità di trasmissione, nei vari anni.

**Tabella 10a.** - *Frequenza dei donatori HIV-positivi per modalità di trasmissione. Ripartizione per anno*

Anno	Omosex	TD	Part. HIV+	Prom. sess.	Altro	Non spec.	Senza rischio	Totale
1985	13	30	2	4	0	29	11	89
1986	34	97	11	10	5	60	40	257
1987	16	57	1	14	2	93	17	200
1988	9	48	11	13	1	56	54	192
1989	11	21	6	22	3	65	69	197
1990	12	15	7	19	2	42	25	122
1991	1	6	0	8	0	11	3	29
<b>TOTALE</b>	<b>96</b>	<b>274</b>	<b>38</b>	<b>90</b>	<b>13</b>	<b>356</b>	<b>219</b>	<b>1.086</b>
<b>%</b>	<b>8,8</b>	<b>25,2</b>	<b>3,5</b>	<b>8,3</b>	<b>1,2</b>	<b>32,8</b>	<b>20,2</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 10b.** - *Frequenza dei donatori HIV-positivi per modalità di trasmissione. Ripartizione per anno in percentuale*

Anno	Omosex	TD	Part. HIV+	Prom. sess.	Altro	Non spec.	Senza rischio	Totale
1985	14,6	33,3	2,2	4,5	0,0	32,6	12,4	100,0
1986	13,2	37,7	4,3	3,9	1,9	23,3	15,6	100,0
1987	8,0	28,5	0,5	7,0	1,0	46,5	8,4	100,0
1988	4,7	25,0	5,7	6,8	0,5	29,2	28,1	100,0
1989	5,6	10,7	3,0	11,2	1,5	33,0	35,0	100,0
1990	9,8	12,3	5,7	15,6	1,6	34,4	20,5	100,0
1991	3,4	20,7	0,0	27,6	0,0	37,9	10,3	100,0

E' importante osservare nelle tabelle la diminuzione dell'andamento della prevalenza, soprattutto per quanto riguarda il 1989 e il 1990, nei soggetti che dichiarano come comportamento a rischio tossicodipendenza ed omosessualità, con un aumento tra coloro per cui l'unico fattore di rischio è legato all'attività sessuale promiscua.

E' motivo di riflessione che in oltre il 30% dei soggetti non è pregiabile il comportamento a rischio e che il 20% risulta senza apparente comportamento a rischio.

In Tabella 11 vengono riportati i donatori sieropositivi confermati, distribuiti secondo le modalità di infezione e per regione.

Ci sembra importante sottolineare che in alcune regioni (Lazio e Sicilia) la possibile via di infezione risulta difficilmente precisabile.

**Tabella 11.** - Donatori HIV-positivi. Periodo 1985-1991. Ripartizione per regione

Regione	Omosex	TD	Part. HIV+	Prom. sess.	Altro	Non spec.	Senza rischi	Tot. positivi	Positività %
Piemonte	22	16	2	10	0	7	10	67	6,1
Val D'Aosta	0	0	0	1	0	0	1	2	0,2
Liguria	0	19	6	1	0	5	15	46	4,3
Lombardia	17	64	10	16	6	7	55	175	16,7
Trentino-Alto Adige	1	0	0	0	0	5	1	7	0,7
Veneto	3	4	2	7	3	3	13	35	3,2
Friuli-Venezia Giulia	1	2	0	1	0	2	3	9	0,8
Emilia-Romagna	26	15	2	16	2	28	38	127	11,3
Marche	0	0	0	0	0	3	31	34	3,2
Toscana	6	0	2	2	1	9	11	31	2,8
Umbria	1	0	0	3	0	0	1	5	0,4
Lazio	10	31	10	18	1	152	2	224	20,4
Campania	3	20	3	3	0	20	14	63	5,7
Abruzzo	0	0	0	0	0	0	1	1	0,1
Puglia	2	32	0	3	0	15	13	65	6,1
Basilicata	0	3	1	3	0	0	0	7	0,7
Calabria	0	0	0	0	0	1	1	2	7,1
Sicilia	2	11	0	2	0	70	1	86	9,1
Sardegna	2	57	0	4	0	29	8	100	9,0
<b>ITALIA</b>	<b>96</b>	<b>274</b>	<b>38</b>	<b>90</b>	<b>13</b>	<b>356</b>	<b>219</b>	<b>1.086</b>	<b>100,0</b>

La Tabella 12 presenta, sempre per regione, la prevalenza di infezione in donatori senza un noto fattore di rischio. Apparentemente, in tre casi su 100.000, è difficile identificare la via di trasmissione dell'HIV, nonostante i tentativi per evidenziarlo.

**Tabella 12.** - Donazioni HIV-positivo in donatori senza rischio.  
Periodo: 1985-1991. Ripartizione per regione

Regione	Senza rischio	Donazioni	Positività senza rischio %
Piemonte	10	955.741	0,001
Val D'Aosta	1	30.080	0,003
Liguria	15	375.435	0,004
Lombardia	55	1.448.252	0,004
Trentino-Alto Adige	1	122.003	0,001
Veneto	13	985.897	0,001
Friuli-Venezia Giulia	3	172.663	0,002
Emilia-Romagna	38	1.485.160	0,003
Marche	31	276.801	0,011
Toscana	11	455.146	0,002
Umbria	1	63.136	0,002
Lazio	2	723.235	0,000
Campania	13	369.791	0,004
Abruzzo	1	34.468	0,003
Molise	0	14.302	0,000
Puglia	13	205.460	0,006
Basilicata	0	32.270	0,000
Calabria	0	17.657	0,006
Sicilia	1	197.187	0,001
Sardegna	6	313.858	0,003
<b>ITALIA</b>	<b>219</b>	<b>8.278.542</b>	<b>0,003</b>

*Le nuove raccomandazioni  
dell'ICRP: implicazioni per la  
legislazione italiana  
e prospettive per la ricerca*

La Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (International Commission on Radiological Protection, nota nell'ambiente radioprotezionistico con l'acronimo ICRP) ha emanato nel 1990 le sue nuove raccomandazioni in materia di radioprotezione, che sostituiscono quelle precedenti, risalenti al 1977. Le nuove raccomandazioni sono destinate sicuramente ad avere notevoli conseguenze sia in ambito internazionale che nazionale.

L'ICRP è sorta in occasione del II Congresso Internazionale di Radiologia (che si svolse a Stoccolma nel 1928) con il nome di "International X-ray and Radium Protection Committee", assumendo la denominazione attuale nel 1950. Fin dall'inizio la Commissione ha elaborato, a diversi intervalli di tempo, proprie raccomandazioni per la protezione delle persone nei confronti delle radiazioni ionizzanti.

L'ICRP lavora in stretto collegamento con un organismo complementare, l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), ha rapporti ufficiali con l'OMS e l'Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica di Vienna (IAEA) ed importanti rapporti con altre istituzioni, tra cui l'ONU e la Comunità Europea (CE).

L'ICRP non dipende formalmente dalle autorità politiche governative dei singoli paesi e le sue raccomandazioni non hanno di per sé valore di legge. Ma l'autorevolezza che le si riconosce è tale che le sue raccomandazioni sono un costante e generale riferimento per le normative nazionali di radioprotezione, sebbene esse non siano (volutamente) articolate come un insieme di norme, anche per tener conto delle differenze tra le singole impostazioni nazionali.

Nel caso dei paesi della CE, il trattato Euratom porta ad una omogeneità della legislazione di radioprotezione, almeno nei suoi aspetti fondamentali, grazie all'emanazione di direttive comunitarie che le legislazioni nazionali devono obbligatoriamente recepire. Di fatto, la CE è oggi uno dei più importanti fruitori delle raccomandazioni ICRP.

*Il sistema di protezione*

E' probabilmente questa considerazione, assieme a quella riguardante l'estensione del campo di applicazione delle raccomandazioni, che ha indotto la Commissione a una serie di consultazioni preliminari più approfondite che nel passato, in particolare con la CE e con la NEA, l'Agenzia Nucleare dell'OCSE.

In effetti l'ICRP aveva iniziato da tempo la revisione delle precedenti raccomandazioni di base del 1977. Da allora essa ha emanato diverse dichiarazioni ("Statements") ad integrazione di quelle raccomandazioni, ma gli sviluppi recenti in tema di effetti biologici e di standard di sicurezza e protezione hanno richiesto una revisione organica concretizzata nella Pubblicazione 60 approvata dalla "Main Commission" il 9 novembre 1990.

Le nuove raccomandazioni definiscono, come obiettivo primario della radioprotezione, l'individuazione di adeguati standard di protezione per le persone senza indebite limitazioni delle pratiche che danno luogo ad esposizioni alle radiazioni. Si ribadisce quindi il quadro, già delineato in precedenza, inteso a prevenire gli effetti deterministici e ad assicurare valori ragionevolmente bassi per l'induzione di effetti probabilistici.

Le nuove raccomandazioni mantengono, come punto cardine del sistema di protezione, l'insieme dei tre principi formulati nel 1977, vale a dire: a) il principio della giustificazione di una pratica; b) il principio dell'ottimizzazione della radioprotezione; c) il principio della limitazione delle dosi individuali.

Il campo di applicazione di questi principi viene ora ampliato in modo da considerare non soltanto le attività o pratiche esistenti o programmate, ma anche gli interventi relativi, ad esempio, ad incidenti o a situazioni preesistenti (come nel caso del radon nelle abitazioni). Nel caso degli interventi, però, non si applicano i limiti di dose, e così pure per le esposizioni mediche. In questi casi, tuttavia, continuano a valere i due principi della giustificazione e dell'ottimizzazione.

*Grandezze dosimetriche*

Un'altra innovazione è la necessità di considerare, accanto alle esposizioni "pianificate", quelle "potenziali" come elemento di valutazione sia delle normali attività che degli interventi.

Perché il sistema di protezione sia efficace, occorrono sufficienti conoscenze circa la relazione dose-effetto. Il termine "dose" è storicamente legato al concetto di "quantità" di radiazione e alla sua misura. La grandezza dosimetrica fondamentale in radioprotezione è la "dose assorbita" (energia assorbita per unità di massa) la cui unità SI è il gray (Gy). Ma l'efficacia biologica dipende, a parità di dose, dal tipo di radiazione: quelle densamente ionizzanti, o di alto "Linear Energy Transfer" (LET), sono più efficaci di quelle di basso LET. Di qui la necessità di introdurre un opportuno fattore che tenga conto della "qualità" della radiazione. La dose assorbita, così corretta, è detta "dose equivalente", la cui SI è il sievert (Sv).

Una novità, legata in qualche modo agli sviluppi della ricerca biofisica e radiobiologica, consiste nell'abbandono del "fattore di qualità"  $Q$ , usato in passato, come parametro di impiego diretto in radioprotezione; esso è sostituito dal "fattore di peso della radiazione",  $W_R$ , legato più strettamente ai valori osservati dell'efficacia biologica relativa (RBE) di quella radiazione. Infatti, con lo sviluppo della microdosimetria,  $Q$  aveva assunto il significato di una quantità definita da una relazione matematica con il LET, implicante una precisione che non ha riscontro in radioprotezione. Con questa decisione si chiude un ciclo storico che è iniziato con l'uso del parametro radiobiologico RBE per tener conto della maggiore efficacia delle radiazioni densamente ionizzanti; si è poi introdotto il fattore di qualità  $Q$  ma, con lo specializzarsi del suo significato, si è tornati a poggiare sulle osservazioni sperimentali tramite il  $W_R$ , selezionato sulla base dei valori di RBE.

Una curiosità: la nuova grandezza radioprotezionistica ottenuta moltiplicando la dose assorbita per  $W_R$  si chiama, come si è detto, "dose equivalente", e prende il posto

*Aspetti biologici  
della radioprotezione*

"dell'equivalente di dose", ottenuto tramite Q, riservato ora alle grandezze in ambito ICRU.

Per trattare poi i casi di irradiazione disomogenea dell'organismo, conviene introdurre una serie di fattori di peso per i singoli organi o tessuti, proporzionali alla probabilità che essi hanno di esprimere un danno stocastico. La grandezza risultante è chiamata dall'ICRP "dose efficace", con una terminologia semplificata rispetto al passato.

La Commissione continua a distinguere gli effetti delle radiazioni in stocastici (cancerogenesi sull'individuo irradiato, effetti genetici sulla sua prole) e non stocastici, chiamati ora più esplicitamente "deterministici" (la cui manifestazione clinica è legata al superamento di una "soglia" di dose).

Per sviluppare un adeguato sistema di protezione è evidentemente necessario conoscere in modo quantitativo le relazioni dose-probabilità nel caso degli effetti stocastici, e dose-gravità in quello degli effetti deterministici. In mancanza di un quadro organico e completo per gli effetti sulle persone alle bassi dosi e ai bassi tassi di dose, come quelli di interesse della radioprotezione, è necessario utilizzare un approccio integrato epidemiologico-radiobiologico. In sostanza ci si basa sui dati umani per quanto possibile, utilizzando tuttavia anche informazioni provenienti da studi su microorganismi, su cellule coltivate *in vitro* e su animali. Questi studi possono fornire: a) dati utili alla valutazione del rischio per l'uomo; b) regole metodologiche per l'estrapolazione dei dati animali all'uomo; c) modelli biofisici sui meccanismi d'azione che consentano, in particolare, una ragionevole estrapolazione alle basse dosi dei dati sulle popolazioni umane ottenuti a dosi relativamente elevate.

Negli ultimi anni dettagliate rassegne sono state compiute dai due organismi specializzati "United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation" (UNSCEAR) e "Biological Effects of Ionizing Radiation Committee (BEIR) of the United States National Academy of Sciences".

Focalizzando l'attenzione sugli effetti stocastici sulle persone, le principali fonti di informazione sono costituite da studi epidemiologici relativi a: a) i sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki; b) alcuni pazienti sottoposti a irradiazioni per motivi terapeutici o diagnostici; c) alcuni gruppi di lavoratori esposti a radiazioni.

Indubbiamente, ciò che ha maggiormente determinato la necessità della revisione è stata la disponibilità di nuove stime per il rischio di induzione di tumori e leucemie, basate prevalentemente sulle nuove valutazioni relative ai sopravvissuti alle esplosioni atomiche in Giappone.

Due sono le ragioni delle modifiche rispetto alle valutazioni del 1977: la revisione della dosimetria (avvenuta nel 1986) e il più lungo "follow-up" negli studi epidemiologici. Per nessuna delle serie epidemiologiche studiate è ancora disponibile una valutazione per l'induzione di tumori sull'intera vita, cosicché è necessario l'uso di adeguati modelli di proiezione. In passato era stato preferito il modello additivo, mentre i dati ora disponibili mostrano che il modello moltiplicativo è più adeguato, con conseguente aumento dei valori proiettati.

La probabilità di morte, considerando tutti i tumori, è stimata in  $11 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  dall'UNSCEAR per la popolazione giapponese (oltre 4 volte maggiore della valutazione del 1977) e in  $9 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  dal BEIR se trasferita alla popolazione USA.

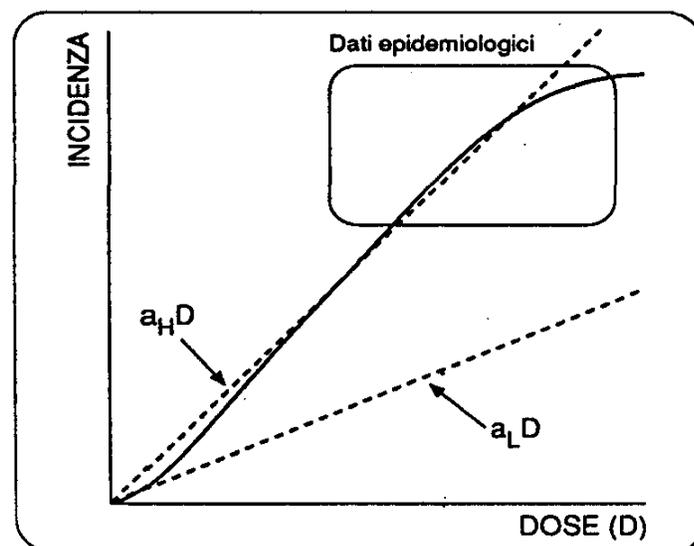
L'ICRP assume un valore "medio" di  $10 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  come coefficiente di probabilità di morte per esposizioni acute relativo all'intera popolazione. Il corrispondente valore per gruppi in età lavorativa risulta leggermente inferiore ( $8 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ ) per la mancanza di segmenti giovanili, maggiormente suscettibili. Vi è infatti una dipendenza marcata del rischio con l'età (la fascia 0-20 anni risulta avere un rischio doppio di quello dell'intera popolazione); una dipendenza, seppur in minor misura (mediamente meno

del 50%), vi è con il sesso, risultando le donne più suscettibili degli uomini.

Poiché i dati sulla carcinogenesi radioindotta nell'uomo si riferiscono ad esposizioni acute a radiazione gamma con dosi comprese tra frazioni di Sv e circa 1 Sv, occorre estrapolare i dati alle basse dosi e bassi ratei di dose. Sulla base dell'esperienza radiobiologica, l'ICRP assume che la relazione dose-effetto sia rappresentabile con una funzione lineare-quadratica, senza soglia, con una correzione per il "cell killing", per tener conto della diminuzione delle cellule a rischio.

Ai bassi livelli considerati in radioprotezione prevale il termine lineare e la risposta può essere ben approssimata da una retta la cui pendenza ( $a_L$ ) fornisce il coefficiente di probabilità per questo tipo di effetto. Si noti che, eseguendo direttamente l'interpolazione lineare senza soglia dei dati epidemiologici, si giunge in generale a una pendenza ( $a_H$ ) maggiore della precedente. La Commissione considera allora un fattore di riduzione da applicare al coefficiente

Figura 5. - Andamento schematico della relazione dose-effetto e significato del DDREF



di probabilità calcolato direttamente dai dati epidemiologici, detto "fattore di riduzione dell'efficacia per la dose e per il rateo di dose" (DDREF). Esso è definito come il rapporto  $a_H/a_L$  tra le due pendenze menzionate (Figura 5). L'ICRP assegna al DDREF un valore pari a 2, valutato dall'integrazione dei dati epidemiologici con quelli radiobiologici, anche se i dati sperimentali mostrano una notevole dispersione dei valori di questo fattore (1-10).

In tal modo il coefficiente nominale di probabilità di morte (tumori e leucemie) diventa 4 e  $5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$  per i lavoratori e la popolazione, rispettivamente.

Per giungere alla valutazione del detrimento sanitario occorre considerare, oltre agli eventi letali, i tumori non letali e gli effetti ereditari gravi. La Commissione adotta un procedimento di aggregazione di questi elementi utilizzando un peso che rispecchia la letalità del tumore e gli anni di vita perduti, giungendo ai valori riportati in Tabella 13.

**Tabella 13.** - Coefficienti nominali di detrimento per gli effetti stocastici ( $10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ )

	Tumori letali	Tumori non letali	Effetti ereditari gravi	Totale
Lavoratori	4,0	0,8	0,8	5,6
Popolazione	5,0	1,0	1,3	7,3

Sono questi valori che poi vengono usati, a differenza di quanto fatto nel 1977, per determinare i fattori di peso  $W_T$  dei vari organi e tessuti, e quindi la dose efficace. Si noti che il precedente valore, indicato nel 1977, per tutti gli effetti stocastici gravi, era di circa  $2 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ .

Nell'attuale posizione della Commissione non si individua nella sostanza l'abbandono dell'assunzione di una relazione lineare senza soglia per gli effetti stocastici, ma

solo il riconoscimento che essa può essere un'approssimazione valida alle basse dosi di una funzione più complicata.

D'altra parte, l'abbandono dell'ipotesi di linearità per gli effetti stocastici renderebbe, come è facile immaginare, completamente ingestibile la radioprotezione dal punto di vista operativo, almeno sulla base delle attuali capacità organizzative della società (si pensi, ad esempio, che non avrebbe senso sommare le dosi fra loro).

I nuovi dati sui ritardi mentali gravi osservati nei bambini irradiati *in utero*, soprattutto tra l'ottava e la quindicesima settimana di gestazione, sono stati considerati a parte. Questo effetto, ritenuto di natura deterministica, è stato assimilato a una perdita di quoziente di intelligenza pari a 30 punti per Sv. Anche se questa descrizione sembra consistente con i dati sui ritardi mentali gravi, la cui incidenza è stata valutata in 0,4 per Sv, essa non risulta unanimemente condivisa, e comunque l'ICRP non usa questo effetto nella valutazione del detrimento per gli effetti stocastici.

Va notato che nell'uomo non vi è finora una sicura dimostrazione che le radiazioni ionizzanti possano produrre effetti ereditari, ma gli studi sperimentali su piante ed animali hanno evidenziato la presenza di tali effetti. Poiché non vi sono ragioni per dubitare che essi ricorrano anche nella specie umana, la valutazione del rischio è derivata in gran parte dalla sperimentazione animale con appropriate estrapolazioni, tenendo conto delle conoscenze di genetica umana.

Anche per la determinazione dei fattori di peso della radiazione  $W_R$ , vi è estrema scarsità di dati epidemiologici umani. In particolare, le recenti valutazioni dosimetriche sulle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki hanno drasticamente diminuito il contributo dei neutroni all'esposizione totale, rendendo impossibile, contrariamente a quanto si era ritenuto in passato, ottenere informazioni attendibili sulla "qualità" dei neutroni. La valutazione del  $W_R$  per le varie radiazioni, dunque, si basa in modo

*Limiti individuali di dose*

sostanziale sui dati animali e cellulari. I valori del  $W_R$  fissati dall'ICRP vanno da un minimo di 1 per fotoni ed elettroni di qualsiasi energia, fino ad un massimo di 20 assegnato a neutroni con energia tra 0,1 e 2 MeV, particelle alfa, frammenti di fissione e nuclei pesanti.

La limitazione delle dosi individuali, come configurata dall'ICRP fin dalle raccomandazioni del 1977, rappresenta un concetto assai diverso da quello di "dose massima ammissibile", tuttora presente nella legislazione italiana (cfr. DPR 13/2/1964, n. 185 e relativi decreti applicativi). I limiti di dose individuali non costituiscono la linea di demarcazione tra dosi "sicure" e dosi "dannose". Certamente i limiti devono essere fissati al di sotto delle soglie per effetti deterministici ma anche così rimane una certa probabilità di effetti stocastici. La Commissione fa corrispondere i limiti di dose al confine tra livello di rischio "inaccettabile" e quello "tollerabile" in condizioni normali. E' chiaro che l'individuazione di limiti così definiti implica necessariamente valutazioni di ordine sociale. D'altra parte, la Commissione riserva ai limiti di dose un rilievo del tutto secondario, in quanto l'applicazione dei principi di giustificazione e di ottimizzazione dovrebbe normalmente condurre ad un risultato che soddisfa anche il principio di limitazione delle dosi.

Malgrado ciò, non si può disconoscere l'importanza pratica che ancora hanno i limiti nella radioprotezione operativa e il loro ruolo, anche a livello di immagine, nel sistema di protezione.

Come nel passato, l'ICRP considera limiti differenziati per i lavori esposti alle radiazioni per ragioni professionali e per gli individui del pubblico, raccomandando per questi ultimi valori più bassi che per i primi. Le attuali raccomandazioni cambiano però i criteri con i quali i limiti sono fissati. Per i lavoratori, l'ICRP aveva fissato in precedenza il livello di tollerabilità riferendolo al rischio di incidenti mortali in attività ritenute sicure, identificate in quelle la cui mortalità annua media non superi  $10^{-4}$ . Nelle nuove

raccomandazioni, invece, la Commissione usa un criterio più articolato, detto "multiattributo" perché basato, oltre che sulla probabilità di effetti letali, sul periodo di vita perso, sulla riduzione della speranza di vita, sulla distribuzione annuale della probabilità di morte, sull'aumento della frequenza di mortalità per un'età specifica.

Per gli individui del pubblico la Commissione usa il criterio di ritenere tollerabile una dose annua confrontabile con le variazioni del fondo naturale (escludendo l'esposizione al radon, estremamente variabile).

**Tabella 14.** - *Limiti individuali di dose raccomandati dall'ICRP*

	Lavoratori	Pubblico
Dose efficace	20 mSv/anno (a)	1 mSv/anno (b)
Dose equivalente a singoli organi:		
- cristallino	150 mSv/anno	15 mSv/anno
- pelle	500 mSv/anno	50 mSv/anno
- mani e piedi	500 mSv/anno	- (c)

(a) Valore mediato su determinati periodi di 5 anni, con la condizione di non superare 50 mSv in un singolo anno; ulteriori limiti si applicano per le donne in stato di gravidanza.

(b) Questo limite può essere superato in casi speciali, a condizione che la media su 5 anni non superi 1 mSv/anno.

(c) Non necessario, in quanto il limite di dose efficace fornisce sufficiente protezione per gli effetti deterministici sulla pelle.

I limiti raccomandati sono riportati nella Tabella 14, dove i limiti di dose efficace, validi nei confronti degli effetti stocastici, sono integrati dai limiti di dose equivalente a determinati organi, intesi a prevenire effetti deterministici.

La differenziazione tra lavoratori e pubblico è conseguenza innanzitutto del diverso criterio adottato per definire i livelli tollerabili, e inoltre dei diversi valori medi trovati per le due categorie per ciò che riguarda la suscettibilità agli effetti stocastici e della maggiore variabilità che ci si

*Implicazioni  
per la legislazione italiana*

aspetta per la suscettibilità, sia a effetti stocastici che deterministici, per il pubblico rispetto al segmento, più omogeneo e controllato, dei lavoratori esposti alle radiazioni.

L'attuale legislazione nazionale di radioprotezione si basa ancora sulle vecchie Direttive Euratom del 1959, ispirate alle raccomandazioni della ICRP dello stesso anno. Essa non è stata adeguata, nel frattempo, alle Direttive Euratom emanate nel 1980 e nel 1984, basate sulle raccomandazioni ICRP del 1977; poiché sarebbe evidentemente irrazionale procedere a tale adeguamento in questo momento, la revisione della legislazione nazionale dovrà avvenire in linea con le prossime Direttive Euratom, in corso di elaborazione, basate sulla raccomandazioni ICRP del 1990. Ciò significa che la revisione dovrà tener conto dell'evoluzione delle conoscenze e degli orientamenti di radioprotezione maturati in un trentennio.

Nella nuova legislazione dovranno essere inseriti in modo esplicito i concetti di giustificazione e di ottimizzazione e si dovrà dare un più razionale assetto al problema delle esposizioni mediche e della radioprotezione del paziente.

Dovranno essere inoltre abbassati i limiti di dose per i lavoratori portandoli, di fatto, ai 2/5 di quelli in vigore attualmente e quelli per il pubblico; in quest'ultimo caso, tuttavia, le variazioni nella nostra legislazione saranno, per tutta una serie di circostanze, meno sensibili rispetto a quelle per i paesi che hanno recepito le Direttive Euratom del 1980/1984.

Anche nel campo dei limiti "derivati" vi saranno importanti novità, in quanto il concetto di "Concentrazione massima ammissibile" lascerà il campo a quello di "Limite annuale di introduzione".

Vi saranno vari altri significativi adeguamenti, in particolare per quanto riguarda la terminologia; inoltre, con l'occasione, sarà revisionata tutta la parte autorizzativa per tener conto dell'evoluzione della nostra società e dell'esperienza acquisita in quasi trenta anni di applicazione delle leggi.

*Prospettive per la ricerca*

L'adeguamento della legislazione nazionale alle nuove raccomandazioni, benché filtrato e indirizzato dalle Direttive Euratom in gestione, si preannuncia come un formidabile compito che dovrà essere affrontato nel prossimo futuro dalle amministrazioni e dagli enti pubblici competenti in materia di radioprotezione. Esso dovrà essere completato in tempi brevi, anche per la particolare situazione italiana, essendo il nostro paese già stato condannato dalla Corte di Giustizia della CE per non avere recepito le Direttive del 1980 e del 1984.

L'Istituto Superiore di Sanità, e per esso il Laboratorio di Fisica, ha già iniziato a dare il suo contributo presso le diverse sedi le quali, secondo la prassi o le procedure di legge, sono coinvolte nel processo di revisione (Gruppi di lavoro ministeriali, Consiglio interministeriale di coordinamento e di consultazione, ecc.).

La radioprotezione si va sempre più delineando come un settore multidisciplinare, a forte contenuto fisico, medico, biologico, tecnico e naturalistico, con una importante interfaccia verso le scienze sociali.

Le raccomandazioni dell'ICRP sono generalmente riconosciute come il più autorevole strumento per fare il punto della situazione in questo settore. Non ci si può nascondere, tuttavia, che vi sono stati anche dei contrasti sugli orientamenti della Commissione e che, al suo stesso interno, non sono mancate discussioni e divergenze d'opinione.

In effetti, l'elaborazione, o anche solo l'analisi, dei principi di base della radioprotezione rende consapevoli del cospicuo patrimonio, ma anche delle ancora vaste lacune del nostro sapere sugli effetti biologici delle radiazioni.

Tuttavia, la constatazione che la scienza è un processo dinamico da una parte non può esimerci dall'utilizzare le attuali conoscenze per la formazione di decisioni e, dall'altra, indica la necessità di progredire nella ricerca in questo settore.

Risposte sempre più precise alle domande poste dalla società potranno essere fornite solo da adeguati investi-

menti in risorse scientifiche, in quanto anche nel caso di un settore applicativo come la radioprotezione, vi è la necessità di poggiare su basi scientificamente valide, in caso contrario, tutta la sua sofisticata architettura, all'avanguardia dal punto di vista metodologico, verrebbe a perdere il contenuto.

Ecco il ruolo fondamentale delle strutture di ricerca attive nel settore. Ma sono anche importanti le funzioni di stimolo esercitate dalle associazioni scientifiche quali l'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP) e la Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR).

In effetti, si va sempre più affermando la convinzione che anche in questo settore, considerato come tipicamente applicativo, sia necessario dare maggiore impulso allo studio degli aspetti fondamentali dell'interazione tra radiazione e materia biologica, sviluppando una radiobiologia "moderna" attenta ai progressi nei settori affini, inclusi quelli, certamente poderosi, compiuti dalla biologia molecolare in tempi recenti.

Attualmente, tra le polemiche di maggior rilievo vi sono: a) la determinazione della forma delle relazioni effetto-dose per diversi effetti cellulari, in modo da permettere con maggiore confidenza l'estrapolazione alle basse dosi e ai bassi ratei di dose dei dati epidemiologici ottenuti a dosi acute e relativamente alte; b) la dipendenza dell'effetto dalla "qualità" della radiazione, in modo da ottenere dati più ampi e attendibili sui quali basare i valori del fattore di qualità utilizzato in radioprotezione.

I due punti citati sono fortemente interdipendenti e per entrambi si sta mettendo in luce il collegamento con gli aspetti fisici relativi ai processi di deposizione di energia nei bersagli biologici.

Nell'Istituto, dopo un'impegnativa opera di ricostruzione durata diversi anni, vi è ora un vivace filone di ricerca sugli effetti biologici a livello molecolare e cellulare che, avvalendosi spesso di approcci originali, è ben inserito a

livello internazionale. A esso contribuiscono, concretizzando le potenzialità multidisciplinari offerte dall'Istituto, ricercatori del Laboratorio di Fisica e di quello di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, con un'attività svolta in collaborazione con gruppi dei Laboratori Nazionali di Legnaro dell'INFN, del CNR e del Medical Research Council inglese. Una delle linee caratterizzanti questa attività di ricerca è l'identificazione delle caratteristiche fisiche della radiazione che sono rilevanti ai fini di una serie di effetti biologici, sì da giungere alla formulazione di adeguati modelli biofisici. Non vi è dubbio che questi possano costituire validi punti di riferimento non solo per la radioprotezione, ma anche per la radioterapia, essendo utili, ad esempio, per sviluppare nuove modalità terapeutiche e ottimizzare i piani di trattamento.

**Corsi di aggiornamento  
e specializzazione**

L'attività didattica programmata a livello annuale dall'Istituto Superiore di Sanità, organizzata per corsi di breve durata, ha avuto inizio nel 1980, successivamente all'approvazione della legge di riforma sanitaria (art. 9 della Legge 833 del 1978).

Le iniziative di aggiornamento che ricevono approvazione dal Ministro per la Sanità e dal Consiglio Sanitario Nazionale vengono pianificate da laboratori e servizi tecnici dell'ISS. Esse si basano sulle attività di ricerca svolte da detti laboratori e servizi in collaborazione con regioni, università, enti ed organismi nazionali e internazionali, tenendo conto delle esigenze di formazione che scaturiscono da uno scambio continuo con il personale delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Per quanto riguarda l'attività svolta nell'anno 1991 sono stati realizzati 43 corsi di aggiornamento; alcune di queste iniziative (18) si sono giovate di collaborazioni esterne, in taluni casi di organismi internazionali, quali per esempio la World Health Organization, 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 settori: *alimenti, ambiente, epidemiologia e valutazione dei servizi, malattie infettive, documentazione biomedica, farmaci e sostanze d'abuso*. Le iniziative, articolate in corsi di breve durata, hanno compreso 169 giornate di studio. I dati riportati nella relazione si riferiscono a 42 corsi: non è stato infatti preso in considerazione, al fine di presentare dati omogenei, un corso di lunga durata, sul controllo della malaria, destinato a partecipanti provenienti da 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 registrato infatti il 37% di interventi di personale dell'ISS, il restante 63% dei docenti esterni risulta così suddiviso: il 41% di operatori del SSN, il 35% di università e istituti di ricerca, l'8% di ministeri, il 14% di organismi internazionali, enti e istituzioni diverse e il restante 2% di istituti stranieri.

Le domande di iscrizione sono ammontate complessivamente a 4.030; sono stati ammessi a partecipare ai corsi 1.759 operatori, dei quali 1.007 uomini e 752 donne. Nella Tabella 15 vengono indicati, per settore di intervento, il numero dei corsi svolti, la loro durata espressa in giorni, il numero dei partecipanti e delle domande pervenute. Sui dati complessivi, per un utile confronto, sono stati riportati nello stesso schema anche i dati relativi al 1989 e 1990. In particolare, in relazione a detto confronto si possono rilevare un aumento del numero delle domande attribuibile al maggior numero di iniziative di aggiornamento proposte e una flessione nel numero di partecipanti dovuta ad una diminuzione nel numero di ammessi a frequentare i corsi, al fine di facilitare una migliore interazione docente/discente e un più profondo scambio di esperienze tra gli stessi partecipanti.

**Tabella 15.** - *Distribuzione per settore del numero dei corsi dell'Istituto Superiore di Sanità per l'anno 1991, della loro durata espressa in giorni, del numero delle domande di iscrizione pervenute e dei partecipanti. Confronto dei dati complessivi con il 1989 e il 1990*

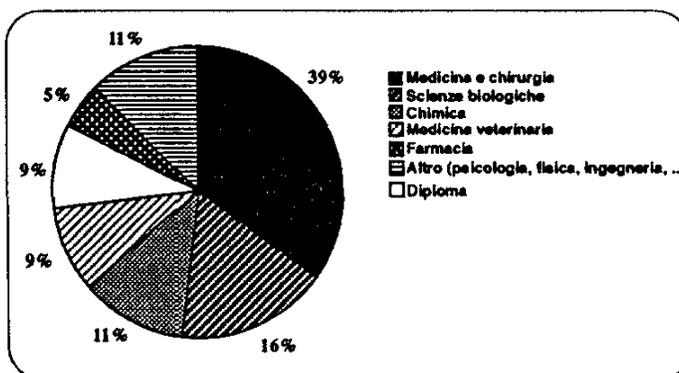
Settore	Corsi N.	Durata (giorni)	Domande N.	Partecipanti N.
Ambiente	15	60	1.573	624
Malattie infettive	11	45	952	337
Epidemiologia e valutazione dei servizi	8	43	880	385
Documentazione biomedica	3	9	72	57
Alimenti	3	5	253	152
Farmaci e sostanze d'abuso	2	7	300	204

Anni	Corsi N.	Durata (giorni)	Domande N.	Partecipanti N.
1989	32	117	3.488	1.383
1990	35	128	3.567	1.813
1991	42	169	4.030	1.759

La maggioranza di coloro che hanno preso parte a questa attività di aggiornamento (39%) è risultata costituita da laureati in medicina (Figura 6).

**Figura 6.** - Distribuzione per titolo di studio dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità



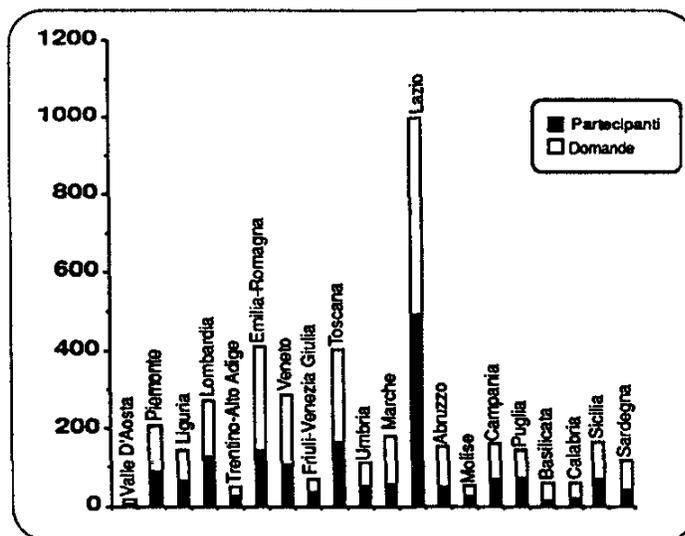
Nella tabella 16 sono indicati i dati relativi alle strutture di provenienza dei partecipanti. Si può osservare in proposito che più della loro metà risultano operatori dei servizi territoriali.

**Tabella 16.** - Distribuzione per strutture di appartenenza dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità

Servizi territoriali	61%
Servizi multizonali	11%
Regioni, province, comuni	9%
Università, enti di ricerca	9%
Ministeri	2%
ISS	7%
Altro	1%

Nella Figura 7 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

**Figura 7. - Distribuzione regionale delle domande dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità**



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 probabilmente problemi organizzativi.

Questo aspetto era già stato sollevato nelle precedenti relazioni per gli anni 1989 e 1990: in esse 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 all'attività didattica svolta dall'Istituto. Una considerazione del genere viene purtroppo a trovare conferma anche nel 1991.

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 sette domande a risposta chiusa, sulla durata del corso, sul metodo di lavoro, sull'interesse che può suscitare, sulla rispondenza alle aspettative, sul materiale didattico consegnato, 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 libera sugli aspetti del corso giudicati positivi e su quelli negativi o suscettibili di miglioramento.

I questionari sono stati compilati da 1.407 su 1.759 partecipanti. In 21 su 42 corsi si è avuta una percentuale di restituzione superiore al 90% e in 10 superiore all'80%. Si ritiene che i fattori che spingono i partecipanti a compilare e restituire le schede derivino soprattutto dall'impegno e interesse dei curatori e dall'organizzazione tecnico-scientifica. Un effetto contrario lo determinano le resistenze, osservate in taluni casi, a considerare la registrazione sistematica delle opinioni espresse dai partecipanti un elemento utile per una riflessione complessiva sul corso stesso. L'esame dei questionari potrebbe invece fornire suggerimenti utili per un miglioramento tecnico-organizzativo dell'attività in questione, arricchendo e completando in particolare la percezione e comprensione di come si è svolta l'iniziativa da parte di coloro che ne hanno curato il coordinamento scientifico.

Viene di seguito riportato un breve resoconto delle risposte dei partecipanti quali emergono dai questionari, raggruppate per i settori precedentemente descritti.

Nella Tabella 17 vengono indicati, insieme al numero dei partecipanti e dei questionari compilati, il numero di quanti si sono dichiarati d'accordo o molto d'accordo nel rispondere alle domande: 1) consiglieri ad un mio collega di partecipare ad un corso analogo; 2) il metodo di lavoro utilizzato mi ha spinto a partecipare attivamente; 3) il materiale didattico consegnato mi ha soddisfatto.

La differenza tra il numero di questionari pervenuti e il numero di risposte alle singole domande sta a indicare quanti hanno espresso perplessità o manifestato disaccordo.

Nella Tabella 17 sono state riportate solo le domande sopra elencate delle sette previste nel questionario, in quanto le più adatte a fornire spunti di riflessione.

Rispetto al primo quesito si è registrato un buon apprezzamento, che arriva a divenire ottimo per molte iniziative. In particolare, analizzando il settore *ambiente*, cinque corsi sono stati considerati validi da più del 90% dei compilatori, sei da una percentuale compresa tra l'80% e il 90% e quattro da più del 70%.

La seconda domanda sulle modalità di lavoro utilizzate si richiamava ai metodi di lavoro attivi volti a privilegiare lo scambio e l'utilizzazione di esperienze, l'interazione docente/discente, l'analisi di specifici problemi professionali tramite lavoro di gruppo e discussioni, o per altri corsi, dove è maggiore l'enfasi alle dimostrazioni pratiche, si riferiva anche alla possibilità di partecipare in prima persona allo svolgimento delle medesime. In tale ottica il 68% dei partecipanti ai corsi del settore *ambiente* si sono dichiarati d'accordo o molto d'accordo nel riconoscere il metodo di lavoro adatto a favorire la loro partecipazione attiva. Tra i diversi corsi si registrano variazioni che vanno da un riconoscimento in tal senso espresso per una iniziativa nel 95% delle risposte, per altre tre si registra oltre l'80% fino ad arrivare per altre quattro a percentuali di opinioni di poco inferiori al 60%.

**Tabella 17.** - Opinioni dei partecipanti ai corsi dell'Istituto Superiore di Sanità. Vengono indicati per settore il numero dei corsi, dei partecipanti, dei questionari compilati e delle risposte positive a tre delle sette domande previste dal questionario di valutazione distribuito alla fine di ogni corso

Settore	Corsi N.	Partecipanti N.	Questionari pervenuti N.	Risposte positive		
				alla domanda (a)	alla domanda (b)	alla domanda (c)
Ambiente	15	624	550	474	372	358
Malattie infettive	11	337	323	310	300	271
Epidemiologia e valutazione dei servizi	7*	330	274	252	227	153
Documentazione biomedica	3	57	47	45	37	40
Alimenti	2*	126	66	54	37	12
Farmaci e sostanze di abuso	2	204	147	131	88	35

(a) *Consiglierei ad un mio collega di partecipare ad un corso analogo*  
 (b) *Il metodo di lavoro utilizzato mi ha spinto a partecipare attivamente*  
 (c) *Il materiale didattico consegnato mi ha soddisfatto*  
 \* Mancano i risultati relativi ad un corso

Per quanto riguarda la domanda relativa al materiale didattico consegnato, 371 partecipanti (66% di quanti hanno risposto al questionario) lo hanno ritenuto soddisfacente. Anche in questo caso il dato complessivo è frutto di realtà diverse: si va da due iniziative con oltre il 90% di risposte positive a due corsi che registrano un valore intorno al 40% e uno al 23%.

Nel settore *malattie infettive*, particolarmente attento alla raccolta dei questionari, la quasi totalità (96%) di quanti hanno risposto al questionario si sono dichiarati d'accordo o molto d'accordo nel consigliarne la partecipazione a chi svolge un lavoro simile. Si va da un consenso unanime (il 100% dei partecipanti) registrato in cinque corsi, a un minimo dell'86% relativo a uno solo, mentre le altre cinque iniziative del settore registrano più del 90% di opinioni favorevoli.

In relazione alla domanda sul metodo di lavoro la quasi totalità (93%) lo ha considerato valido a promuovere la partecipazione (dal 100% delle opinioni favorevoli espresse in tre corsi a valori di poco inferiori al 90% in solo tre iniziative).

Il materiale didattico è stato considerato soddisfacente in 371 risposte (84% del totale), con percentuali più elevate, superiori al 90%, raggiunte in quattro corsi e minori, 68% e 50%, in due.

Le iniziative del settore *epidemiologia e valutazione dei servizi* sono state ritenute nel complesso valide nel 92% delle risposte, con differenziazioni nell'espressione del consenso che vanno dalla totalità, 100%, in tre corsi a oltre il 90% in altre tre, del 74% e 79% nei restanti due.

Per quanto riguarda la domanda sul metodo di lavoro, l'83% dei compilatori del questionario lo hanno considerato adatto a consentire una partecipazione attiva. Il massimo favore, sempre secondo questo parametro, si è ottenuto in tre iniziative di aggiornamento con oltre il 90% di risposte positive e il minimo in due con il 67% e il 53%.

La documentazione consegnata è stata ritenuta soddisfacente solo dal 56% di quanto hanno compilato il questionario.

Confluiscono in questo dato le situazioni più diverse: ritenuto soddisfacente in tre corsi (nel 79%, 83% e 97% delle risposte) si passa in due ai minimi rappresentati dal 26% e dal 15% delle opinioni espresse.

I tre corsi di *documentazione biomedica* si sono rivolti a partecipanti già utenti del sistema Medlars oggetto delle iniziative. Si registrano in proposito giudizi estremamente favorevoli per quanto riguarda la prima e la terza domanda, rispettivamente il 96% e l'85% delle risposte, mentre leggermente inferiore è il numero di quanti hanno ritenuto il metodo di lavoro tale da coinvolgerli in una partecipazione attiva (78%). L'opinione relativa a quest'ultimo punto riflette probabilmente difficoltà strutturali, la mancanza cioè di un'aula attrezzata con un numero sufficiente di terminali, per lo svolgimento della parte pratica; carenza della quale peraltro hanno risentito anche altre iniziative che prevedevano l'impiego di personal computer.

Nel settore *alimenti* i questionari compilati relativi a due dei tre corsi esprimono nell'82% del totale un'opinione favorevole, pur considerando il metodo di lavoro adatto per una partecipazione attiva solo nel 56% delle risposte e la documentazione consegnata soddisfacente limitatamente al 18% delle stesse.

Per i due corsi del settore *farmaci e sostanze d'abuso* l'89% dei compilatori del questionario ha risposto di essere d'accordo o molto d'accordo a consigliarli ad un collega, il 60% ha ritenuto il metodo di lavoro interattivo e il 24% ha trovato soddisfacente la documentazione consegnata.

Come sopra ricordato nel questionario erano presenti anche altre domande non riportate in Tabella 17. Di esse si riferisce sinteticamente.

Rispetto alla corrispondenza del corso alle aspettative si è registrata, in tutti i settori globalmente considerati, una sostanziale conferma a quanto emerso nelle risposte alla prima domanda indicata nella tabella.

Un consenso sui temi svolti si è manifestato nelle risposte al quesito diretto a conoscere il desiderio di approfondire gli

argomenti trattati. Si è infatti ottenuto un consenso elevato, superiore al 90%, generalizzato anche in tale caso a tutti i settori.

In relazione agli ostacoli previsti all'applicazione pratica nelle strutture lavorative di quanto appreso durante il corso, solo una percentuale ridotta di risposte, 15-20%, e in misura sostanzialmente simile tra i vari settori, li ha considerati determinanti.

In merito alla durata dei corsi, infine, i partecipanti hanno espresso le seguenti valutazioni: l'ha ritenuta appropriata il 76% per il settore *ambiente*, il 69% per *malattie infettive*, il 44% per *epidemiologia e valutazione dei servizi*, il 69% per la *documentazione biomedica*, l'86% per *farmaci e sostanze d'abuso*, il 60% per *alimenti*.

Tra quanti hanno espresso l'opinione di non adeguatezza temporale dell'iniziativa, nella maggioranza dei casi (l'80% riferito complessivamente a tutti i settori) hanno considerato l'opportunità di adottare tempi più lunghi. Tuttavia, pur essendo comprensibile tale esigenza, in particolare per taluni corsi, la concentrazione della didattica nell'arco di una settimana presenta i vantaggi di un più agevole distacco dall'attività lavorativa.

Le conoscenze acquisite attraverso l'analisi dei questionari acquistano un loro interesse se saranno tradotte, nei limiti consentiti dalla struttura - ci si riferisce in particolare alle scarse disponibilità finanziarie impiegate, 150 milioni annui - in effettivi miglioramenti dell'attività didattica.

Dato lo spazio dedicato ai dati sopra riportati occorre aggiungere, tuttavia, che non si intende scambiare la valutazione complessiva del corso con la verifica del gradimento dei partecipanti.

Per quanto riguarda il bisogno formativo, che ha spinto alla realizzazione delle varie iniziative di aggiornamento, occorre sottolineare come la rilevazione di tale bisogno non sia scaturito da specifiche analisi organizzative ma da esigenze riscontrate all'interno di uno scambio continuo

tra attività di ricerca e di controllo svolte dall'ISS con le realtà territoriali sanitarie e di ricerca.

In conclusione - in un panorama che a tutt'oggi non consente sia a livello nazionale che regionale un processo pianificato dell'attività di formazione continua del personale del SSN - l'impegno didattico fin qui assicurato dall'ISS, di gran lunga superiore alle risorse assegnate, dovrà attribuire maggiore attenzione ad una formazione complessiva relativa all'area dirigenziale e dovrà tendere ad inserire trasversalmente nelle sue iniziative approcci alla collaborazione intersettoriale e interdisciplinare, alla promozione della salute e alle buone pratiche di laboratorio anche in termini di sicurezza. Per la realizzazione di quanto sopra è prevedibile l'utilizzazione di moduli unitari che permettano un livello di complessità crescente nei singoli settori già identificati.

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

Il piano nazionale di formazione (PFH) per la lotta alle infezioni da HIV, approvato nel dicembre 1989 dalla Commissione Nazionale AIDS, ha come obiettivo fondamentale quello di prevenire e ridurre le infezioni da HIV attraverso la formazione.

L'attività formativa del PFH è diretta sia alla realizzazione di corsi a livello centrale che alla ripetizione degli stessi in periferia.

Uno degli sforzi maggiori del Nucleo Operativo è consistito, infatti, nel creare, a livello regionale, una équipe di formatori quali persone-risorsa capaci di utilizzare lo stesso linguaggio nella trasmissione delle informazioni.

Dopo circa due anni di attività è interessante rilevare come i rapporti con le regioni, avviati in modo sistemico da circa diciotto mesi, si siano consolidati. I contatti con i referenti regionali della formazione presso gli Assessorati alla Sanità hanno permesso l'identificazione degli operatori in possesso delle caratteristiche necessarie per la ripetizione dei corsi a livello periferico.

Sulla base dell'esperienza acquisita dal Nucleo Operativo PFH, durante il primo periodo di attività, è emersa la necessità di approfondire maggiormente alcuni problemi rispetto ad altri. E' venuta meno, pertanto, l'impronta prettamente clinica, tipica di alcuni corsi di formazione, e si è via via dato maggior spazio all'aspetto psico-sociale, trattando tematiche come il counselling e la bioetica in corsi di formazione interamente dedicati all'approfondimento dell'approccio psicologico-relazionale ed etico.

Il rapporto con il settore scuola è stato privilegiato, grazie alla collaborazione con il Ministero della Pubblica Istruzione. Il Nucleo Operativo, dopo aver organizzato tre corsi di formazione destinati agli educatori alla salute dei Provveditorati agli Studi, ha proposto l'emanazione di linee guida per l'organizzazione di interventi educativi nel settore scolastico.

Il Nucleo Operativo PFH, dall'1° gennaio al 31 dicembre 1991, ha organizzato altri quattordici corsi (Tabella 18), i quali si vanno ad aggiungere agli otto (dei quali uno della durata di due settimane) già organizzati nel secondo semestre 1990.

*Corsi effettuati*

**Tabella 18. - Corsi di formazione (gennaio-dicembre 1991)**

<b>Corsi</b>	<b>Data</b>
Infettivologi	21-25 gennaio
Chirurghi	4-8 febbraio
Operatori Sert	25 febbraio - 1° marzo
Educatori alla salute 2	4-8 marzo
Educatori alla salute 3	18-22 marzo
Giornalisti	2-6 aprile
Laboratoristi 1	15-19 aprile
Pediatri	6-10 maggio
Odontoiatri	16-18 maggio
Counselling	5-7 giugno
Immunologi	24-28 giugno
Bioetica	1-5 luglio
Laboratoristi 2	8-12 luglio
Epidemiologi 2	9-19 dicembre

*Partecipanti ai corsi  
di formazione*

*Risultati rilevanti*

*Linee guida di bioetica*

Come è rilevabile dalla Tabella 18 in questo periodo sono stati portati a termine i tre corsi previsti per gli educatori alla salute dei Provveditorati agli Studi.

Tali corsi hanno dato ottimi risultati: tra i più rilevanti l'inizio di una fattiva collaborazione tra il Ministero della Sanità e quello della Pubblica Istruzione sul problema prevenzione AIDS.

Ai quattordici corsi di formazione organizzati dal Nucleo Operativo PFH nel 1991 hanno partecipato 412 studenti.

La Tabella 19 mostra il numero dei partecipanti ai suddetti corsi di formazione.

Dai corsi di formazione organizzati dal Nucleo Operativo PFH è scaturita una serie di risultati di una certa importanza.

In collaborazione con il Nucleo Operativo PFH e l'Ospedale S. Raffaele, è stato organizzato un corso di formazione di bioetica sul problema dell'AIDS che si è svolto a Milano dal 1° al 5 luglio 1991.

**Tabella 19.** - *Numero dei partecipanti ai corsi di formazione (gennaio - dicembre 1991)*

Corsi	N. Partecipanti
Infettivologi	25
Chirurghi	43
Operatori Sert	29
Educatori alla salute 2	32
Educatori alla salute 3	35
Giornalisti	13
Laboratoristi 1	21
Pediatri	38
Odontoiatri	28
Counselling	39
Immunologi	32
Bioetica	19
Laboratoristi 2	23
Epidemiologi 2	35
<b>TOTALE</b>	<b>412</b>

Linee guida per la scuola

In questo contesto, dopo lo svolgimento del corso si è progettata la stesura di linee guida sui principi della bioetica relativi al problema AIDS.

Tali linee guida, che sono in fase di elaborazione in collaborazione con il Nucleo Operativo PFH e il Gruppo di lavoro dell'Ospedale S. Raffaele di Milano, saranno distribuite ai partecipanti dei futuri corsi di formazione, nonché ai vari Assessorati regionali affinché provvedano alla loro divulgazione a livello periferico.

Tre corsi di formazione (di cui uno espletato nel 1990) sono stati dedicati agli educatori alla salute dei Provveditorati agli Studi, ai quali hanno partecipato 98 discenti referenti per l'educazione alla salute rappresentanti di 90 (su un totale di 95) Provveditorati agli Studi.

I lavori di gruppo svolti durante i corsi di formazione hanno portato alla elaborazione di progetti di educazione alla salute e di prevenzione AIDS per la scuola dell'obbligo, i quali sono stati presentati e discussi in sessione plenaria nell'ultima giornata di lavoro.

La raccolta di tutti questi progetti ha suggerito al Nucleo Operativo del PFH di trasformarli in linee guida per il personale docente e sanitario chiamato a fare prevenzione sull'AIDS nella scuola, differenziandone il contenuto in base all'età e grado scolastico.

A tale scopo è stato creato un gruppo di lavoro misto Sanità - Pubblica Istruzione composto da una rappresentanza dei partecipanti ai tre corsi di formazione, dei docenti dei corsi, del Ministero della Pubblica Istruzione, dell'ISS e del Ministero della Sanità.

Le linee guida di prevenzione AIDS nella scuola sono state approvate dalla Commissione Nazionale AIDS e sono attualmente in fase di pubblicazione.

Per i laboratoristi operanti presso i reparti ed istituti di malattie infettive sono stati organizzati due corsi con lo scopo di approfondire le tecniche di diagnostica microbiologica nella Sindrome da Immunodeficienza Acquisita.

Corso di formazione  
su tecniche di diagnostica  
microbiologica nell'AIDS

Secondo corso  
di epidemiologia applicata  
allo studio delle infezioni  
da HIV

I corsi si sono svolti presso l'Ospedale di Grosseto che ha messo a disposizione del Nucleo Operativo del PFH aule e laboratori.

Nell'ambito di tale corso di formazione svoltosi dal 9 al 19 dicembre 1991 è stata effettuata un'indagine su un campione di 622 famiglie di studenti delle scuole medie superiori del comune di Roma "sull'atteggiamento dei genitori nei confronti dell'educazione alla salute nella scuola, con particolare riferimento alle tematiche relative all'AIDS".

I risultati di questa indagine sono stati presentati ai rappresentanti del Ministero della Pubblica Istruzione, del Provveditorato agli Studi di Roma, del Ministero della Sanità e ai mass media. Inoltre tali risultati sono stati pubblicati sul *Morbidity e Mortality Weekly Report* dei Centers for Disease Control (CDC) di Atlanta (USA) e sulla rivista americana *JAMA*.

Rapporti  
con organismi internazionali

In questo primo anno di attività il Nucleo Operativo PFH ha instaurato contatti con l'Ufficio Regionale di Copenaghen dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Rapporti si sono avuti anche con la Divisione di Sanità Pubblica della CEE, per esaminare eventuali possibilità di collaborazione fra quell'organismo europeo e il piano di formazione italiano sul problema delle tossicodipendenze e dell'AIDS.

Di particolare significatività sono stati i rapporti con i CDC di Atlanta. Membri di questo organismo hanno infatti partecipato, in qualità di docenti, ad alcuni corsi di formazione organizzati durante l'anno.

Altri esponenti del CDC con esperienza nella preparazione delle linee guida per la scuola americana hanno partecipato ad uno degli incontri interministeriali (Ministero della Pubblica Istruzione - Ministero della Sanità) per la preparazione delle linee guida per la scuola italiana. Tale incontro fra le due delegazioni americana ed italiana ha permesso un utile scambio di esperienze per il proficuo prosieguo dell'iniziativa.

*Replicazioni dei corsi,  
rapporti con le regioni,  
pubbliche amministrazioni  
e associazioni professionali*

Regioni

Accanto all'attività primaria di produzione dei corsi, il Nucleo Operativo ha svolto un'indagine tendente all'accertamento dei dati relativi alla replicazione dei corsi da parte di regioni, pubbliche amministrazioni e associazioni professionali.

Per quanto riguarda le regioni, l'indagine ha coinvolto i rappresentanti regionali per la formazione in materia di AIDS ed è stata diretta anche alla verifica della conformità del modello metodologico periferico a quello proposto centralmente.

La quasi totalità delle regioni ha svolto i corsi per gli operatori dei reparti di malattie infettive previsti dall'art.1 della Legge 135/90 (Tabella 20), mentre non tutte le regioni hanno avviato gli altri corsi non rientranti nell'art.1 della Legge 135/90 (Tabella 21).

**Tabella 20.** - *Corsi previsti dall'art. 1 della Legge 135/90 replicati a livello regionale*

Totale corsi effettuati	197
Totale personale formato	4.920

**Tabella 21.** - *Corsi non previsti dall'art. 1 della Legge 135/90 effettuati dalle regioni*

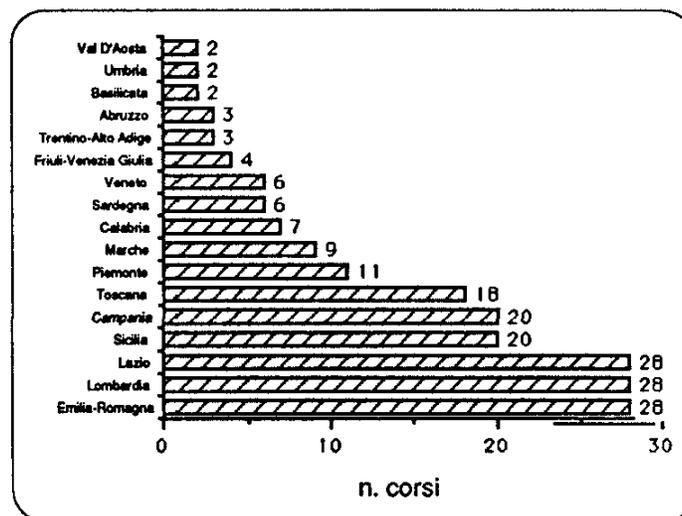
Totale corsi effettuati	45
Totale personale formato	1.880

La quasi totalità delle regioni ha istituito i centri di riferimento di cui alla Legge 135/90.

Emilia-Romagna, Lombardia e Lazio 'sono state le regioni che hanno replicato il maggior numero di corsi previsti dall'art.1 della Legge 135/90: 28 ciascuna, seguite dalla Sicilia e dalla Campania in cui sono stati replicati 20 corsi (Figura 8).

Il numero di operatori formati in questi corsi periferici è stato di 797 nel Lazio, 655 in Emilia-Romagna, 599 in

**Figura 8.- Numero di corsi effettuati dalle regioni in base all'art. 1 della Legge 135/90**



Toscana, 530 in Lombardia e un numero minore nelle altre regioni e province autonome.

Ministero  
della Pubblica Istruzione

In collaborazione con il Ministero della Pubblica Istruzione è stato organizzato un corso articolato in tre cicli formativi a cui hanno partecipato 98 insegnanti aventi la qualifica di educatori alla salute. A seguito dell'esperienza maturata e allo scopo di fornire a tutti gli operatori scolastici i contenuti tecnici per poter svolgere una proficua attività preventiva, in armonia con le direttive del Ministero della Pubblica Istruzione, è sorta l'esigenza di elaborare le linee guida per la scuola.

Associazione Medici  
Dentisti Italiani

I corsi verranno replicati, da parte di coloro che hanno partecipato ai corsi centrali, per tutti gli insegnanti distribuiti per Provveditorati agli Studi provinciali.

Un corso di formazione per odontoiatri è stato organizzato in collaborazione con l'Associazione Medici Dentisti Italiani (AMDI) che conta più di 12.000 iscritti che operano quali liberi professionisti.

Uno degli obiettivi del corso era quello di creare, di fronte ad un problema così serio come la prevenzione AIDS in odontoiatria, legami di collaborazione fra la struttura pubblica (gli Assessorati alla sanità) e il privato (liberi professionisti operanti sul territorio).

A tale scopo sono stati invitati al corso, in qualità di esperti, anche specialisti di igiene pubblica operanti in alcune USL del territorio italiano, i quali hanno stimolato le discussioni dei gruppi di lavoro e le plenarie.

In questo spirito di nuova collaborazione, il Friuli-Venezia Giulia ha voluto invitare gli odontoiatri, che hanno partecipato al corso nel mese di giugno 1991, ad una riunione di programmazione delle attività future di formazione per le infezioni da HIV, che vedrà riuniti presso l'Assessorato alla sanità di Trieste tutti i formatori che hanno partecipato ai corsi a livello centrale, provenienti da quella regione.

Nella regione Marche è stato organizzato un corso a cui hanno partecipato odontoiatri selezionati su base provinciale; a tale corso sono stati invitati a partecipare anche i capo-servizio di igiene e sanità delle USL della provincia.

Inoltre ad Ancona è stato organizzato un corso dai liberi professionisti del settore in collaborazione con l'Università e le USL del luogo.

Tutti gli odontoiatri formati si sono impegnati, in qualità di formatori, a svolgere attività di formazione nelle diverse sedi AMDI che coprono tutte le regioni italiane.

**PROGETTI DI RICERCA**



**INTRODUZIONE**

Il 1991 ha costituito, per l'attività di ricerca, il primo anno dei nuovi Progetti d'Istituto 1991-1995, che sono stati discussi e approvati in sede di Comitato Scientifico nel dicembre 1990.

Le ricerche risultano, pertanto, suddivise in 5 Progetti: Ambiente; Farmaci; Patologia Infettiva; Patologia non Infettiva; 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.

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.

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.

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.

In Appendice 1 è riportato l'elenco delle pubblicazioni, i cui riferimenti bibliografici appaiono nell'ambito di ogni sottoprogetto, e in Appendice 2 l'indice degli autori.

**PROGETTO AMBIENTE**

*Direttore:* Angelo CARERE



**Sottoprogetto 1:  
Antiparassitari  
e sostanze pericolose**

*Coordinatore:  
Ivano Camoni*

Le attività svolte hanno riguardato i diversi settori individuati dalle linee di ricerca comprese nel sottoprogetto, con lo scopo di fornire un contributo all'aggiornamento delle conoscenze sulle proprietà e sulle correlazioni tra proprietà, consumi ed effetti sulla salute e sull'ambiente di antiparassitari e di altre sostanze chimiche e preparati pericolosi.

Il sottoprogetto ha affrontato tale tematica su due linee principali, una di tipo analitico-tossicologico, l'altra di tipo epidemiologico-statistico.

Così, accanto ad attività di ricerca relative all'accertamento di caratteristiche di comportamento tossicologico ed ambientale e a quelle concernenti la valutazione dell'entità dell'esposizione probabile a particolari sostanze tramite gli alimenti (per gli antiparassitari) o tramite particolari condizioni di uso o fonti di contaminazione (per talune sostanze e preparati pericolosi e per taluni possibili agenti tossici nei giocattoli), sono stati sviluppati studi per evidenziare se e in quale misura sia possibile individuare una correlazione tra le modalità di uso conosciute e l'impatto sulla salute di lavoratori dell'industria e dell'agricoltura.

In particolare sono stati ottenuti i seguenti risultati. E' stata effettuata una stima - Estimated Daily Intake (EDI) - dei residui di pesticidi assumibili con gli alimenti sulla base di tutti i dati analitici disponibili, alcuni dei quali prodotti nell'ambito di questo studio, relativi alla situazione italiana, secondo le metodologie UNEP/WHO. La quantità stimata per ogni composto è stata confrontata con il rispettivo valore di Acceptable Daily Intake (ADI) individuato dal WHO, di cui è risultato costituire una frazione ridotta. Questo studio, relativo al periodo 1986/1987 ha riguardato 28 composti di larga diffusione e importanti substrati alimentari.

Sono state sviluppate metodologie analitiche rapide, semplici ed economiche, con la prospettiva anche della loro utilizzazione in sistemi automatizzati, per l'estrazione, la purificazione e l'analisi di residui di antiparassitari

in alimenti e in substrati ambientali e sono state studiate le condizioni sperimentali per l'accertamento del comportamento di tre erbicidi nel terreno.

Sono stati completati gli studi di mutagenesi su Thiram e Ziram. Entrambi sono risultati attivi in test *in vitro* di mutazioni geniche in cellule batteriche e di aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero. *In vivo*, il Thiram è risultato attivo al test del micronucleo, mentre lo Ziram è risultato negativo.

Ulteriori studi di tossicità riproduttiva sul Thiram suggeriscono che questo fungicida non ha effetti diretti su spermatogoni e spermatociti di topo; sono in corso studi sulle "stem cells".

I risultati ottenuti permettono di allocare Thiram e Ziram rispettivamente nelle categorie 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> di mutagenesi della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN).

E' proseguito il complesso studio caso-controllo relativo al ruolo eziologico dell'esposizione a fitofarmaci nell'insorgenza dei tumori maligni in vari organi e sistemi, sia in relazione ad esposizione in ambiente agricolo che industriale ed è parimenti continuata la ricerca e l'analisi dei dati relativi allo studio retrospettivo di mortalità, su una popolazione agricola maschile residente in 12 comuni della provincia di Viterbo.

E' continuato l'aggiornamento dell'Archivio degli antiparassitari agricoli e sviluppata una procedura per la diffusione alle USL di alcune informazioni in esso contenute.

Sono stati poi raccolti, selezionati e valutati i dati chimici, fisici, tossicologici ed ecotossicologici necessari per caratterizzare i rischi connessi alle sostanze chimiche e ai preparati pericolosi immessi nell'ambiente.

Tale attività ha riguardato numerosi campioni di potenziali contaminanti ambientali e si è sviluppata parallelamente a quella che ha preso in esame sostanze chimiche di nuova introduzione, nell'ambito delle azioni svolte in questo settore sia a livello nazionale che comunitario.

Sono state poi sviluppate metodologie analitiche, che sono state applicate ad alcune classi di preparati per l'accertamento

di componenti particolarmente pericolosi, in prodotti di larga diffusione a livello domestico (smacchiatori, ecc.).

E' stata terminata una ricerca sperimentale su vari tipi di giocattoli, con lo scopo di accertare la possibilità di cessioni di agenti tossici e di pericoli legati alle condizioni di uso.

Le attività del sottoprogetto sono state realizzate da personale dell'ISS, utilizzando anche contributi di altre strutture scientifiche sanitarie, sia italiane che comunitarie.

*Pubblicazioni:*

Camoni, I. (1991). Aspetti igienico-sanitari. In: *Agricoltura e ambiente*. Bologna, Edagricole. p. 541-561.

Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Citti, P. (1991). Pesticide residue control in the years 1986-1987. *Biomed. Environ. Sci.*, 4: 415-422.

Camoni, I., Di Muccio, A., Fabbrini, R. (1991). Stima dell'assunzione giornaliera di residui antiparassitari attraverso la dieta in Italia negli anni 1986-1987. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 20 (3): 77-100.

Camoni, I., Di Muccio, A., Pontecorvo, D., Rubbiani, M., Vergori, L., Lugaesi, C. (1991). Residue levels in apples and pears field-treated with two experimental Chlorotalonil formulations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46: 361-367.

Camoni, I., Foschi, F., Gattorta, G., Ramini, F. (1991). Influenza dei coformulanti sui livelli dei residui di azinphos-methyl in mele trattate sperimentalmente. *La Difesa delle Piante*, 14 (2): 3-8.

Camoni, I., Pontecorvo, D., Rubbiani, M., Alimonti, A., Petrucci, F., Caroli, S. (1991). Impurities of metal compounds in commercial fungicides based on copper salts. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 545-550.

Di Muccio, A., Ausili, A., Dommarco, R., Attard Barbini, D., Santilio, A., Vergori, F., De Merulis, G., Sernicola, L. (1991). Solid-matrix partition for separation of organochlorine pesticide residues from fatty materials. *J. Chromatogr.*, 552: 241-247.

Di Muccio, A., Camoni, I., Vergori, L., Dommarco, R., Attard Barbini, D., Vergori, F., Ausili, A., Santilio, A. (1991). Screening for coumatetralyl in soft drinks by solid-matrix extraction and high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *J. Chromatogr.*, 553: 305-309.

Di Paola, M., Mastrantonio, M., Comba, P., Iannarilli, R., Maiozzi, P., Settimi, L. (1991). Analisi della mortalità per cause tumorali nelle aree oggetto dello studio caso-controllo sul rischio oncogeno da esposizione a fitofarmaci. In: *Atti del Seminario interregionale "Antiparassitari e prevenzione"*. Sondrio, 10-11 maggio 1991. A cura di L. Villa, R. Pattarin, G. Viganò, D. Moroni. p. 136-139.

Foschi, S., Camoni, I., Catizone, P., Garibaldi, A., Gullino, M.L., Nucifora, A. (1991). Effetto ambientale dei fitofarmaci. *La Difesa delle Piante*, 14 (2): 21-46.

Petrelli, G. (1991). Tumori cerebrali e pesticidi. In: *Atti del Convegno: Ambiente e malattie del sistema nervoso*. A cura di G. Meco, V. Bonifati. Roma, 30 novembre - 1 dicembre 1990. Edigraf. p. 109-111.

Settimi, L., Comba, P. (1991). Il rischio cancerogeno connesso all'uso di antiparassitari: recenti acquisizioni delle indagini epidemiologiche. In: *Atti del Seminario interregionale "Antiparassitari e prevenzione"*. Sondrio, 10-11 maggio 1991. A cura di L. Villa, R. Pattarin, G. Viganò, D. Moroni. p. 97-102.

**Sottoprogetto 2:**  
**Bioelementi ed ambiente**

**Coordinatore:**  
**Sergio Caroli**

Il sottoprogetto si articola in undici linee di ricerca che hanno sistematicamente approfondito le rispettive tematiche di indagine e ne hanno sostanzialmente esteso il campo di applicazione. Ciò è in larga misura il risultato di una crescente integrazione tra le diverse unità operative che consente l'ottimizzazione delle attività collegandole in modo funzionale, grazie anche alla effettiva unità delle metodologie impiegate. I due assi portanti secondo cui il sottoprogetto era stato impostato inizialmente hanno ulteriormente dimostrato la loro validità, permettendo in misura sempre maggiore la ricaduta di indagini di carattere generale (strategie di campionamento, controllo di qualità, allestimento di protocolli operativi, sviluppo di nuove tecniche) su quelle di maggiore risvolto applicativo mirate a specifici problemi di particolare rilievo tossicologico, clinico e ambientale. Per quanto attiene al primo orientamento, sono state messe a punto tecniche di analisi capaci di identificare diverse specie inorganiche ed organiche di arsenico in materiale biologico ed è stato elaborato un dispositivo basato sull'eccitazione in scarica luminescente potenziata con microonde per l'analisi di elementi in traccia, per il quale è stato ottenuto un brevetto.

Si è provveduto all'avviamento di una nuova campagna per il controllo di qualità nella determinazione di alluminio, cadmio e piombo nel sangue, mentre si è realizzata l'elaborazione dei dati relativi alla precedente attività per alluminio, rame e zinco. Sono stati ottenuti i valori di riferimento per numerosi elementi in polmoni, fegato, reni, siero, capelli e latte umani per soggetti di aree urbane e, parallelamente, sono stati certificati nuovi materiali di riferimento a base di alghe, sedimenti, muscolo di merluzzo e licheni.

Le tecniche di campionamento di siero umano (sia da soggetti sani che affetti da specifiche patologiche) e di droghe d'abuso ai fini dell'attribuzione della loro origine sono state a loro volta consolidate. Si sono valutate le capacità analitiche della tecnica ad iniezione in flusso

quando impiegata in combinazione con la spettrometria di emissione atomica a plasma induttivo, con il fine di aumentare il potere di rivelabilità di almeno due ordini di grandezza; si sono accertati i valori ematici di rame e zinco in considerazione della loro funzione come indicatori di alcune forme tumorali; si è peraltro approfondita l'indagine sulla farmacocinetica di alcuni agenti antitumorali.

In relazione al secondo indirizzo, sono stati applicati mezzi diagnostici non invasivi per il riconoscimento dell'osteopatia da alluminio. Nei 51 pazienti trattati è stato così possibile accertare che l'uso dei saggi alla Desferioxamina e al Paratormone-C terminale è particolarmente utile per identificare pazienti senza importante accumulo dell'elemento. Gli aspetti tossicologici ed ambientali legati alla presenza di alluminio sono stati ancora approfonditi tramite modelli sperimentali di colture idroponiche idonee ad evidenziare l'assorbimento dell'elemento sulla crescita dei vegetali. Ciò ha consentito di quantizzare in maniera sistematica la riduzione dello sviluppo delle radici, dei germogli e delle foglie, con perdita di clorofilla e necrosi fogliare nella pianta esaminata (*Lactuca Sativa L.*). L'ingestione di cadmio attraverso la dieta per il consumatore medio italiano è stata attentamente valutata, confermando che di norma l'assunzione settimanale di tale elemento non supera la metà del valore di soglia prescritto dalla FAO/OMS (490 µg), mentre è stato accertato che un anomalo consumo di cefalopodi può portare la media fino al 76% di tale valore.

Si sono ulteriormente migliorate le tecniche di quantizzazione del metilmercurio per una più precisa valutazione dell'ammontare di tale sostanza in seguito all'alimentazione. Si è studiato un campione di popolazione infantile tra 9 e 15 anni per l'accertamento del selenio sierico, evidenziando una correlazione positiva tra la concentrazione di questo elemento con la pressione diastolica, il colesterolo totale e l'HDL-colesterolo. Infine, sono stati riscontrati modesti livelli di cadmio, mercurio e piombo in

sedimenti di zone costiere non coinvolte in rilevanti attività industriali e di navigazione. Anche il rilevamento di cromo, ferro, mercurio e piombo nei fanghi portuali di Ravenna sembra indicare l'assenza di incrementi significativi.

Quanto sopra esposto fornisce precise indicazioni sulle successive fasi che ogni ricerca afferente al sottoprogetto dovrà intraprendere in accordo con gli orientamenti stabiliti. Sulla base dei risultati positivi già ottenuti è prevedibile un ancora più stretto coordinamento delle attività a tutto vantaggio di una maggiore comprensione delle interazioni tra elementi, organismi ed ecosistemi.

*Pubblicazioni:*

Alimonti, A., Dominici, C., Petrucci, F., La Torre, F., Caroli, S., (1991). Analytical and pharmacokinetic studies in anticancer chemotherapy. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 527-534.

Canavese, C., Thea, A., Salomone, M., Vercellone, A., Cadario, A., Portigliatti-Barbos, M., Marangella, M., Tricerri, A., Boero, R., Cardelli, R., Gurioli, L., D'Amicone, M., Peona, C., Baroni, A., Losana, A., Cunazza, M., Pecchio, F., Costantini, S., Giordano, R. (1991). Il valore predittivo delle valutazioni biochimiche nei confronti della patologia ossea dei pazienti in dialisi. In: *Atti del 32° Congresso nazionale della Società Italiana di Nefrologia*. Bologna, 29 maggio - 1 giugno 1991. A cura di V. Bonomini, S. Stefani, A. Vangelista. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 343-347.

Caroli, S., Alimonti, A., Coni, E., Delle Femmine, P., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1991). Biological analysis by spectroscopic methods. *ICP Inf. Newsl.*, 16 (9): 517-518.

Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, P., Horváth, Zs. (1991). On-line preconcentration and determination of trace elements by flow injection-inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 248: 241-249.

Caroli, S., Beccaloni, E., Fornarelli, L., Delle Femmine, P., Mancini, M., Gallorini, M., Zárny, Gy. (1991). Reference materials for the determination of elements in Mediterranean marine ecosystems. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 507-518.

Caroli, S., Senofonte, O. (1991). Low-pressure discharges for spectroscopic analysis. *ICP Inf. Newsl.*, 16 (9): 518-520.

Caroli, S., Violante, N. (1991). Outline of the ISS code for the classification of chemical substances for use in compiling a national inventory. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 335-339.

Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Costantini, S., Bonucci, E., Bondatti, F., Manni, M., Pasquali, M., Sardella, D., Taggi, F. (1991). Treatment with  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in predialysis chronic renal failure. *Contrib. Nephrol.*, 90: 183-188.

Coni, E., Alimonti, A., Fornarelli, L., Beccaloni, E., Sabbioni, E., Pietra, R., Bolis, G.B., Cristallini, E., Stacchini, A., Caroli, S. (1991). Reference values for elements in human organs: criteria and methods. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 563-572.

Costantini, S., Giordano, R. (1991). Aluminium determination in complex matrices. In: *Aluminium in chemistry, biology and medicine*. M. Nicolini, P.F. Zatta, B. Corain (Eds). Verona, Cortina International, New York, Raven Press. Vol. 1, p. 21-29.

Costantini, S., Giordano, R., Ciaralli, L., Beccaloni, E. (1991). Mercury, cadmium and lead evaluation in *Posidonia oceanica* e *Codium tomentosum*. *Mar. Pollut. Bull.*, 22 (7): 362-363.

De Martino, C., Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F., Citro, G., Nista, A. (1991). Ultrastructural and biochemical modifications induced by lonidamine on human erythrocytes and Ehrlich ascites tumor cells: studies on cell volume, intracellular  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ , mitochondrial and cell membrane structure. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 10 (1): 1-15.

Giangrande, A., Ballanti, P., Castiglioni, A., Brambilla Pisoni, I., Caligara, F., Costantini, S., Bonucci, E. (1991). Long-term evaluation of osteodystrophy in CAPD. In: *Peritoneal dialysis*. Milano, Wichtig Editore. p. 297-302.

Giordano, R., Arata, P., Ciaralli, L., Rinaldi, S., Giani, M., Cicero, A.M., Costantini, S. (1991). Heavy metals in mussels and fish from Italian coastal waters. *Mar. Pollut. Bull.*, 22 (1): 10-14.

Giordano, R., Musmeci, L., Vernillo, I., Ciaralli, L., Chirico, M., Costantini, S. (1991). Mercury, cadmium and lead evaluation in marine sediments from Italian coasts. In: *International conference: Heavy metals in the environment*. Edinburgh, September 1991. J.G. Farmer (Ed.). Edinburgh, CEP Consultants Ltd. Vol. 1, p. 559-562.

Marano, G., Spagnolo, A., Morisi, G., Menotti, A. (1991). Changes of serum selenium and serum cholesterol in children during sexual maturation. *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.*, 5 (1): 59-61.

Mazzaferro, S., Coen, G., Ballanti, P., Costantini, S., Bondatti, F., Chicca, S., Giordano, R., Manni, M., Pasquali, M., Perruzza, I., Sardella, D., Bonucci, E. (1991). Humoral parameters in the evaluation of aluminum related bone disease. *Ital. J. Mineral Electrol. Metab.*, 5 (3): 83-89.

Mazzaferro, S., Pasquali, M., Ballanti, P., Bondatti, F., Costantini, S., Mollo, L., Perruzza, I., Sardella, D., Giordano, R., Coen, G. (1991). Effetti della somministrazione di  $\text{Al}(\text{OH})_3$  da solo o in associazione con  $1-\alpha\text{-OHD}_3$  nella insufficienza renale cronica predialisi. In: *Atti del 32° Congresso nazionale della Società Italiana di Nefrologia*. Bologna, 29 maggio - 1 giugno 1991. A cura di V. Bonomini, S. Stefani, A. Vangelista. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 753-756.

Morisi, G., Patriarca, M. (1991). Variations in the serum levels of Se according to age and sex in a sample of Italian population. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 581-597.

Pietra, R., Alimonti, A., Gallorini, M., Tanet, G., Caroli, S., Sabbioni, E. (1991). Recent developments of pre-separation procedures for trace elements analysis of biological specimens. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 725-734.

Senofonte, O., Tomellini, R., Cilia, M., Del Monte Tamba, M.G., Caroli, S. (1991). Low-pressure discharges in atomic emission spectrometry. Preliminary results with an MW-boosted hollow cathode lamp. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 455-461.

Senofonte, O., Tomellini, R., Del Monte Tamba, M.G., Guantero, G., Caroli, S. (1991). Sputtering pattern of some elements in the microwave-coupled hollow cathode emission source. *Can. J. Appl. Spectrosc.*, 36 (5): 114-122.

Spagnolo, A., Morisi, G., Marano, G., Righetti, G., Maietta, A., Menotti, A. (1991). Serum selenium and precursors of cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (6): 654-657.

Zavattiero, E., Musmeci, L., Castagnoli, O., Alimonti, A., Caroli, S. (1991). Use of incinerator slags as road-bed and heavy metals release. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 519-526.

**Sottoprogetto 3:**  
**Fibre e polveri minerali**

**Coordinatore:**  
**Luigi Paoletti**

L'attività nell'ambito del sottoprogetto ha portato a impostare e a mettere a punto le relative metodiche in quelle linee che hanno aperto nuovi filoni, ad aggiornare e a meglio definire gli obiettivi e i contenuti in quelle in cui il lavoro era stato già impostato negli anni precedenti.

Nell'ambito delle ricerche epidemiologiche sono stati portati avanti studi di mortalità geografica mettendo a punto una procedura per identificare i comuni italiani nei quali la mortalità per tumore maligno della pleura supera i livelli attesi; il metodo, inizialmente applicato alla regione Lombardia, è stato esteso a tutte le regioni italiane. E' stata inoltre conclusa l'elaborazione dei dati raccolti nell'ambito del programma di sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico: sono stati censiti 575 casi segnalati da 88 centri ospedalieri; per il 65% di tali casi erano disponibili dati relativi all'occupazione, il 58% di tutti i soggetti è risultata aver avuto una esposizione pregressa all'amianto. Sono infine proseguiti gli studi di coorte su gruppi a rischio, in particolare su addetti al comparto del cemento-amianto, alla costruzione di carrozze ferroviarie e su titolari di rendita per asbestosi.

Nell'ambito degli studi sull'esposizione ad inquinanti atmosferici mediante la caratterizzazione del particolato minerale presente nel parenchima polmonare o nei liquidi di lavaggio broncoalveolare (BAL) di soggetti con esposizione cronica ad inquinanti atmosferici particolati, è proseguita l'analisi di campioni autoptici di tessuto polmonare di soggetti residenti nell'area del polo industriale del cemento-amianto di Casale Monferrato; è iniziato inoltre lo studio del particolato minerale recuperato dal BAL di soggetti residenti in un'area urbana ad alto traffico veicolare non professionalmente esposti alle polveri.

Nell'ambito degli studi sulla contaminazione da amianto delle acque destinate al consumo umano sono state esaminate le risorse naturali dell'area di Balangero (Torino) caratterizzata dalla presenza di giacimenti di amianto; l'amianto è risultato presente in tre dei campioni esaminati a livelli compresi fra 14.000 e 41.000 fibre/litro.

Nell'ambito degli studi effettuati per definire correlazioni fra misure di concentrazioni di amianto ottenute mediante microscopia ottica o elettronica (dati di concentrazione numerica) e misure mediante la diffrattometria a raggi X (misure ponderali), sono in corso di elaborazione i dati ottenuti mediante le diverse tecniche utilizzando campioni in massa contenenti differenti tipi di amianto opportunamente macinati e il cui spettro granulometrico è stato caratterizzato con la microscopia elettronica.

Nell'ambito dell'attività volta ad individuare gli strumenti e i metodi utili a sensibilizzare e ad informare la collettività sulle situazioni che implicano un'esposizione all'amianto è stato avviato un censimento a livello nazionale delle esperienze e degli strumenti di informazione e documentazione realizzati sotto qualsiasi forma e attinenti alla problematica amianto. L'elaborazione dei dati ottenuti in questa prima fase di attività permetterà di pervenire alla messa a punto di materiale informativo utilizzabile a livello nazionale.

*Pubblicazioni:*

Di Paola, M., Mastrantonio, M., Comba, P., Marsili, G., Paoletti, L. (1991). Distribuzione territoriale della mortalità per tumore maligno della pleura in Lombardia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 651-655.

Falchi, M., Biondo, L., Conti, C., Cipri, A., De Marinis, F., Gigli, B., Paoletti, L. (1991). Inorganic particles in human BAL fluids. In: Atti del 18° congresso di microscopia elettronica. Padova, 24-28 settembre 1991. *Microscop. Elettron.*, 2 (Suppl.): 399-400.

Funari, E., Bastone, A., Bottoni, P., De Donno, D., Donati, L. (1991). Quality problems in water used for drinking purposes in Italy. *Biomed. Environ. Sci.*, 4 (4): 339-347.

Paci, E., Zappa, M., Paoletti, L., Buiatti, E., Chellini, E., Merler, E. (1991). Further evidence of an excess of risk of pleural malignant mesothelioma in textile workers in Prato (Italy). *Br. J. Cancer*, 64: 377-378.

Paoletti, L., Donelli, G. (1991). Inquinamento ambientale da amianto. In: *Habitat costruito, inquinamento e salute*. A cura di M. Maroni. Milano, Franco Angeli. (Collana Salute Lavoro). p. 211-219.

Paoletti, L., Falchi, M., Batisti, D., Carrieri, M.P., Petrelli, M.G., Ciallella, C., Donelli, G. (1991). Mineral lung burden of an urban population. *Atmos. Environ.*, 25B (3): 381-385.

Vetrugno, T., Comba, P., Savelli, D., Belli, S., Magnani, C. (1991). Sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 319-324.

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

**Coordinatore:  
Margherita Bignami**

E' stato affrontato sia lo studio dei meccanismi di interazione dei cancerogeni chimici con il DNA che la messa a punto e standardizzazione dei vari test di predizione del rischio genotossico e/o cancerogeno. In particolare è stato completato un programma di ricerca europeo per la messa a punto di un test *in vivo* che permetta l'identificazione di sostanze chimiche capaci di indurre alterazioni nel numero dei cromosomi. Inoltre è stato messo a punto un nuovo saggio che rileva siti apurinici e apirimidinici introdotti nel DNA da vari cancerogeni sia chimici che fisici. Questo test viene proposto quale nuovo saggio di generale applicazione per qualsiasi tipo di danno al DNA che produca siti abasici. Lo studio sulla citotossicità da cancerogeni alchilanti ha portato all'identificazione di una fonte endogena di danno al DNA in cellule di mammifero (la O<sup>6</sup>-metilguanina). Di questa stessa lesione al DNA è stata anche analizzata l'interazione con la macchina replicativa di cellule umane. Utilizzando infine vettori di DNA ricombinante sono stati studiati i fattori biologici che influenzano la distribuzione delle mutazioni indotte in colture di cellule umane da cancerogeni chimici alchilanti.

Le linee di ricerca che studiano la predizione della cancerogenesi di sostanze chimiche hanno utilizzato tecniche di analisi statistica multivariata per paragonare dati sperimentali provenienti da studi differenti. E' stata inoltre esaminata l'applicabilità di sistemi esperti quali i modelli di reti neurali nella interpretazione di fenomeni biologici complessi. Infine il problema della stima del rischio cancerogeno di agenti non genotossici è stato affrontato utilizzando nuovi modelli che tengano conto di alcuni parametri biologici, e.g. i tassi di proliferazione cellulare. In uno studio pilota internazionale sono stati considerati modelli per valutazioni integrate di rischio che tengono conto della variabilità individuale di alcuni "biomarkers". Queste stime potranno quindi predire non solo valori di rischio medio ma anche distribuzioni di rischio individuale.

**Pubblicazioni:**

Benigni, R. (1991). The ability of short-term tests to predict carcinogenicity can be summarized in a single index. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34: 27-37.

Benigni, R. (1991). Exploring structure-activity relationships of mutagens and carcinogens. In: *New horizons in biological dosimetry*. B.L. Gledhill, F. Mauro (Eds). New York, Wiley-Liss. p. 59-67.

Benigni, R. (1991). QSAR prediction of rodent carcinogenicity for a set of chemicals currently bioassayed by the US National Toxicology Program. *Mutagenesis*, 6 (5): 423-425.

Benigni, R., Cotta Ramusino, M., Andreoli, C. (1991). Relationship between chlorofluorocarbon chemical structure and their *Salmonella* mutagenicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34: 397-407.

Benigni, R., Cotta Ramusino, M., Andreoli, C., Crebelli, R. (1991). QSAR's of aneuploidizing, cytotoxic and cytostatic action of aliphatic halogenated hydrocarbons. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo, A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. p. 517-520.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). Multivariate analyses in genetic toxicology. In: *Applied multivariate analysis in SAR and environmental studies*. J. Devillers, W. Karcher (Eds). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 347-375.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). What indication is common to different genotoxicity data bases? *Mutat. Res.*, 253: 115-121.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). What kind of statistics for QSAR research? *Quant. Struct. Act. Relat.*, 10: 99-100.

Bignami, M., Karran, P. (1991). Effects of carcinogenic DNA adducts on the reactions involved in initiation of DNA replication. In: *Atti del III incontro "La cancerogenesi come processo"*. Brescia, 4-5 aprile 1991. Milano, Edi-Ermes. p. 145-150.

Bignami, M., Karran, P., Lane, D.P. (1991). Site-dependent inhibition by single O<sup>6</sup>-methylguanine bases of SV40 T-antigen interactions with the viral origin of replication. *Biochemistry*, 30 (11): 2857-2863.

Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1991). *In vitro* studies with nine known or suspected spindle poisons: results in tests for chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, 6 (2): 131-136.

Dogliotti, E., Palombo, F., Kohfeldt, E., Nehls, P. (1991). Recombinant shuttle vectors for studying mutagenesis in mammalian cells. In: *New horizons in biological dosimetry*. B.L. Gledhill, F. Mauro (Eds). New York, Wiley-Liss. p. 301-311.

Franekic, J., Crebelli, R., Alacevic, M. (1991). Chloroquine induces mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* D6 and inhibits the *in vitro* assembly of cattle brain tubulin. *Prehrambeno-technol. Biotechnol. Rev.*, 29 (1): 15-18.

Pacchierotti, F., Bassani, B., Leopardi, P., Zijno, A. (1991). Origin of aneuploidy in relation to disturbances of cell-cycle progression. II: Cytogenetic analysis of various parameters in mouse bone marrow cells after colchicine or hydroquinone treatment. *Mutagenesis*, 6 (4): 307-311.

Risk assessment of chemical carcinogens. (1991). Edited by C. Galli, L. Rossi, P. Vineis, G.A. Zapponi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 555-630.

Rosa, S., Fortini, P., Karran, P., Bignami, M., Dogliotti, E. (1991). Processing *in vitro* of an abasic site reacted with methoxyamine: a new assay for the detection of abasic sites formed *in vivo*. *Nucleic Acids Res.*, 19 (20): 5569-5574.

Zapponi, G.A. (1991). Preface. In: Risk assessment of chemical carcinogens. Edited by C. Galli, L. Rossi, P. Vineis, G.A. Zapponi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 555-558.

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

**Coordinatore:  
Luciano Vittozzi**

Gli effetti tossici del furazolidone (FZ), un farmaco di uso veterinario, sono stati saggiati su linee cellulari V79 e su linee derivate da epatoma (HEp-2) e da tumore del colon (CaCo-2) umani. I risultati suggeriscono l'esistenza di diversi meccanismi di tossicità. In tutte e tre le linee cellulari l'FZ inibisce l'incorporazione di timidina triziata. Nelle V79 si osserva la più marcata inibizione della crescita. L'effetto osservato su questa linea cellulare è tuttavia reversibile, sembra associabile ad un danno di membrana e non influenza né la capacità di formare colonie, né il consumo di ossigeno. A differenza delle V79, nelle altre linee cellulari l'FZ non produce danni della membrana plasmatica osservabili con il rilascio di LDH, mentre inibisce la formazione delle colonie e il consumo di ossigeno. Inoltre il danno è parzialmente reversibile nelle cellule HEp-2, e totalmente irreversibile nelle cellule CaCo-2.

Gli studi sul misonidazolo e su due suoi derivati potenzialmente utili come radiosensibilizzanti di cellule tumorali hanno dimostrato che il misonidazolo, alle concentrazioni impiegate, non possiede alcun effetto sia citotossico che mutageno, mentre ambedue i derivati aziridinici possiedono un forte effetto. Questo è maggiore quando le cellule sono incubate in condizioni anossiche. Inoltre l'RSU-1069 è più citotossico e più mutageno dell'RSU-1131. Se le cellule sono preventivamente trattate con BSO, l'RSU-1131 aumenta notevolmente la sua azione fino a raggiungere livelli simili a quelli misurati in presenza dell'RSU-1069, la cui azione al contrario è solo marginalmente influenzata dalla diminuzione del GSH cellulare.

Gli studi sulla tossicità e cancerogenicità del cloroformio, un prodotto di grande utilità nell'industria e che è presente come contaminante sia nelle acque potabili che nell'aria urbana, sono stati svolti con diversi sistemi sperimentali. Sono state infatti determinate le cinetiche del  $\text{CHCl}_3$  e dei suoi metaboliti estraibili nel fegato e nel rene di: a) topi B6C3F1, che sviluppano tumori epatici in seguito al trattamento con il  $\text{CHCl}_3$ ; b) ratti Osborne Mendel,

in cui il composto induce tumori renali; e c) ratto Sprague Dawley, in cui non sono stati osservati tumori. I risultati preliminari non mostrano differenze marcate tra i ceppi nella cinetica di eliminazione del  $\text{CHCl}_3$  e del suo principale prodotto di ossidazione, la  $^{14}\text{CO}_2$ . Studi *in vitro* con microsomi epatici degli stessi ceppi, condotti in diverse condizioni di ossigenazione, hanno indicato la presenza prevalente del metabolismo riduttivo nel fegato dell'Osborne Mendel, del solo metabolismo ossidativo nel fegato dello Sprague Dawley e di entrambe le vie di bioattivazione nel fegato del B6C3F1. Il confronto dei dati *in vitro* e *in vivo* suggerisce che le comuni condizioni di studio *in vitro* del metabolismo ossidativo (equilibrio con l'aria, 20%  $\text{pO}_2$ ) non sono rappresentative del metabolismo *in vivo*, che si svolge fisiologicamente in ipossia (5-1%  $\text{pO}_2$ ). Infine, le due principali vie di bioattivazione del  $\text{CHCl}_3$  sono state studiate in frazioni subcellulari della corticale renale di topi DBA/2J di entrambi i sessi. In questo ceppo infatti il  $\text{CHCl}_3$  mostra una nefrotossicità specifica per i maschi. I risultati mostrano che i trattamenti delle femmine con testosterone sono in grado di aumentare il pathway ossidativo fino a livelli comparabili a quelli dei maschi. Il metabolismo riduttivo, che risulta comunque presente in entrambi i sessi, non viene influenzato significativamente dal trattamento.

Studi di embriotossicità e teratogenesi, anche di tipo comportamentale, sono stati condotti in ratti e topi. In particolare è stata avviata una sperimentazione preliminare in ratte Sprague-Dawley sulla tossicità *in utero* dell'albendazolo. Il bis-(tri-n-butilstagno)ossido (TBTO), somministrato a femmine gravide di topo, ha determinato, alla dose di 10 mg/kg, un aumento di mortalità nella prole a causa di alterato comportamento materno. Durante il periodo di lattazione infatti è stata spesso notata l'assenza del nido e di cure parentali, e sono stati registrati numerosi casi di infanticidio. Sono state anche osservate, nelle madri e nella prole, alterazioni della serie bianca del sangue.

Il TBTO è stato anche somministrato a dosi 0,16-1,3 mg/kg per 6 mesi a maschi adulti di scimmia (*Macaca fascicularis*), determinando gravi alterazioni nella serie rossa del sangue e una riduzione dei globuli bianchi non costante nel tempo.

Studi di tossicità per la riproduzione sono stati condotti in topi B6C3F1 con il fungicida Thiram, a dosi singole o ripetute prossime alla MTD. I risultati suggeriscono che il Thiram non ha un effetto diretto sugli spermatozoi in via di differenziamento né sugli spermatozoi più maturi. Sono in corso studi per evidenziare effetti eventuali del Thiram sulle "stem cells".

**Publicazioni:**

Jenner, T.J., O'Neill, P., Crump, P.W., Fielden, E.M., Sapor, O., Santodonato, L. (1991). The repair of DNA damage induced in V79 mammalian cells by the nitroimidazole-aziridine, RSU-1069. Implications for radiosensitization. *Biochem. Pharmacol.*, 42 (9): 1705-1710.

Pagani, E., Quintiliani, M., Sapor, O., Serpietri, A.L. (1991). Influenza delle condizioni di coltura sul contenuto intracellulare di glutazione e sull'effetto letale e mutageno delle radiazioni ionizzanti in cellule V79. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 279-282.

Santodonato, L., Sapor, O., Jenner, T., O'Neill, P., Fielden, E.M. (1991). Correlazione tra effetto letale, danno sul DNA e struttura chimica di derivati aziridinici del misonidazolo. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 445-448.

Stammati, A., De Angelis, I., Zucco, F. (1991). Three different cellular systems for furazolidone toxicity studies. *Acta Vet. Scand.*, 87 (Suppl.): 454-457.

Stammati, A., Zucco, F. (1991). Characteristics of three cell lines and their applicability to the toxicological investigations of furazolidone. In: *"In vitro" toxicological studies and real time analysis in food. FLAIR concerted action n. 8. Proceedings of the Workshop held in Berlin, March 8-9, 1991, and Swansea, March 21-22, 1991.* p. 19-22.

Testai, E., Keizer, J., Pacifici, G.M., Vittozzi, L. (1991). Chloroform bioactivation by microsomes from colonic and ileal mucosa of rat and man. *Toxicol. Lett.*, **57**: 19-27.

Vittozzi, L. (1991). Salute ed inquinamento ambientale dell'aria. *Condizionamento dell'aria, riscaldamento e refrigerazione*, **35** (7): 943-949.

Vittozzi, L., Testai, E., De Biasi, A. (1991). Multiple bioactivation of chloroform: a comparison between man and experimental animals. In: *Biological reactive intermediates IV. Molecular and cellular effects and their impact on human health*. C.M. Witmer, R.R. Snyder, D.J. Jollow, G.F. Kalf, J.J., Kocsis, I.G. Sipes (Eds). (Adv. Exp. Med. Biol.). New York, London, Plenum Press. Vol. **283**, p. 665-667.

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

**Coordinatore:**  
**Maria Livia Tosato**

Metodologie chemiometriche di disegno statistico e analisi multivariata sono state utilizzate congiuntamente a metodologie di saggio in sistemi modello al fine di effettuare studi di screening tossicologico di tre classi di sostanze di interesse ambientale: idrocarburi alifatici alogenati, derivati monosostituiti del benzene e idrocarburi aromatici alogenati. Lo stato di avanzamento delle ricerche - diverso nei tre casi - si può sintetizzare come segue:

1) *Idrocarburi alifatici alogenati (AlX)*. Con l'obiettivo di ampliare il campo di applicazione di un modello di screening di persistenza in atmosfera, la serie di sostanze, già in esame, è stata ampliata da 60 ad oltre 400 sostanze: sono stati ivi inclusi, oltre agli AlX elencati nell'inventario EINECS della CEE, tutti quei composti, gli idrofluorocarburi, attualmente allo studio a livello mondiale quali possibili sostituti dei CFC, che, come è noto, a causa della loro estrema persistenza atmosferica, minacciano l'integrità dello strato dell'ozono. Dopo aver risolto il problema chiave della parametrizzazione multivariata di un numero così vasto di sostanze, è in fase di completamento la validazione di un modello di persistenza basato esclusivamente su descrittori derivabili dalla formula di struttura e applicabile a tutti gli alo-metani, -butani, e -propani: numerose migliaia di sostanze.

2) *Benzeni monosostituiti (MBs)*. Sulla base dei risultati già ottenuti nella sperimentazione e nel modellaggio della tossicità acquatica degli MBs a breve e lungo termine e su diverse specie, sono state effettuati studi volti a chiarire alcuni aspetti relativi: a) ai meccanismi di azione tossica, b) alla correlazione tra risposte intra- ed inter-specie e c) al contenuto di informazione delle curve dose-risposta.

3) *Idrocarburi aromatici alogenati (ArX)*. Come primo stadio per studi di modellaggio delle proprietà, e quindi di screening tossicologico della classe, sono stati estratti da EINECS tutti gli ArX attualmente in uso sul territorio CEE, che sono risultati essere circa 350. Ai fini della parametrizzazione della serie mediante descrittori struttu-

rali multivariati, è stato iniziato uno studio concernente la fattibilità di sviluppare descrittori di tipo topologico ottenibili come autovalori di matrici adiacenti modificate.

E' proseguita una ricerca tendente alla validazione e standardizzazione di saggi alternativi su colture cellulari, in vista della loro utilizzazione per lo screening tossicologico mediante modelli statistici. Inoltre, per un gruppo di benzeni monosostituiti sono state eseguite alcune prove preliminari su cellule V79 relative alla mortalità cellulare e alla capacità di formare colonie. Dalle curve dose-effetto sono emersi due diversi tipi di comportamento per due gruppi di sostanze con differenze strutturali.

In parallelo, sono state portate avanti alcune fondamentali attività di supporto quali: a) la classificazione sistematica di circa 70-75.000 sostanze organiche presenti in EINECS, b) la messa a punto e la caratterizzazione di colture di due specie di crostacei (Daphnie) per i saggi *in vivo* di tossicità acquatica, c) lo studio di nuove tecniche di analisi statistica multivariata. Non marginale, infine, è stato il contributo fornito in sede internazionale allo sviluppo di nuove metodologie di saggio e alla valutazione tossicologica di sostanze industriali ad alto volume di produzione.

*Pubblicazioni:*

Andreoli, T., Dal Degan, B., De Angelis, I., Fortunati, E., Reggiani, D., Bianchi, V., Tiozzo, R., Zucco, F. (1991). Evaluation of metabolic endpoints of acute cytotoxicity in V79 fibroblasts. *Toxicol. in Vitro*, 5 (5/6): 549-553.

Cingi, M.R., De Angelis, I., Fortunati, E., Reggiani, D., Bianchi, V., Tiozzo, R., Zucco, F. (1991). Choice and standardization of test protocols in cytotoxicology: a multicentre approach. *Toxicol. in Vitro*, 5 (2): 119-125.

Cruciani, G., Clementi, S., Baroni, M., Passerini, L., Tosato, M.L. (1991). Selection of disubstituted benzenes in toxicology. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier. (Pharmaco-chemistry Library, 16). p. 513-516.

Tosato, M.L. (1991). A strategy for ranking chemical hazards. An update. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo, A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier. (Pharmaco-chemistry Library, 16). p. 501-504.

Tosato, M.L., Chiorboli, C., Eriksson, L., Jonsson, J. (1991). Multivariate modelling of the rate constant of the gas-phase reaction of haloalkanes with the hydroxyl radical. *Sci. Total Environ.*, 109/110: 307-325.

Tosato, M.L., Marchini, S., Paolangeli, G., Passerini, L., Pino, A., Skagerberg, B. (1991). QSAR in aquatic toxicology. Performance of different ensembles of multivariate structural descriptors. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo, A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier. (Pharmaco-chemistry Library, 16). p. 529-532.

Tosato, M.L., Viganò, L., Skagerberg, B., Clementi, S. (1991). A new strategy for ranking chemical hazards. Framework and application. *Environ. Sci. Technol.*, 25 (4): 695-702.

**Sottoprogetto 7:**  
**Ecotossicità**  
**e destino ambientale**

**Coordinatore:**  
**Alessandro Di Domenico**

Il sottoprogetto è articolato in sette linee di ricerca il cui complesso appare orientato allo studio dell'impatto che vari tipi di sostanze chimiche possono esercitare soprattutto sull'ecosistema acquatico.

Per avere una valutazione preliminare degli effetti dell'inquinamento da antibiotici (residui zootecnici) negli ecosistemi marini, sono stati sottoposti a saggi di ecotossicità gli antibiotici aminosidina, bacitracina, eritromicina e lincomicina usando nauplii di *Artemia salina* con il metodo "Artoxkit" e cisti della stessa specie secondo un modello sperimentale originale. In merito all'effetto letale sui nauplii, la bacitracina è risultata la più tossica ( $EC_{50} = 34$  mg/l sulle 24 h) seguita, nell'ordine, da lincomicina, aminosidina ed eritromicina. La bacitracina ha inoltre prodotto effetti tossici sulle cisti a concentrazioni tra 25 e 50 mg/l, con un'azione di inibizione della schiusura delle stesse ed un'alterazione del normale sviluppo (apparizione di individui privi di appendici).

Un modello sperimentale preceduto da una serie di esperimenti ha dimostrato che, nelle giovani dafnie (*Daphnia magna*), la fototassi è costantemente positiva quando l'illuminazione è sufficientemente direzionale; al contrario, è negativa quando è più diffusa. Questo modello, in grado di rendere costantemente positiva la fototassi, ha importanza per la messa a punto di saggi basati sulla inibizione della fototassi da parte di sostanze tossiche.

Altri esperimenti hanno dimostrato che Zn-bacitracina produce un'alterazione dei processi di differenziamento e di riparo in cellule MEL (Murine Erithro Leukemia) dovuta a danni genetici e/o epigenetici.

Sono stati ultimati gli studi sui fluidi di riempimento di apparecchiature elettriche in normale esercizio o coinvolte in incidenti (es. incendi, esplosioni). Nel corso dell'indagine sono state eseguite determinazioni di policlorobifenili (PCB) e di policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF), rispettivamente mediante gas cromatografia (GC/ECD) e gas cromatografia e

spettrometria di massa (HRGC-MS/MID). E' stata studiata l'esistenza di correlazioni tra composti secondari (PCDD e PCDF) e primari (PCB) sia nei fluidi in normale impiego che in quelli incidentati.

E' stato inoltre completato uno studio preliminare in merito alla degradazione fotoindotta di un benzotrifluoruro in ambiente acquoso e in presenza di un catalizzatore. L'irraggiamento è stato effettuato mediante lampada allo xenon con un'emissione nell'intervallo critico 300-400 nm simile a quella solare alle nostre latitudini. Come già osservato, il benzotrifluoruro diminuisce rapidamente nel mezzo di reazione per effetto dell'irraggiamento.

Nell'ambito delle attività promosse dal Ministero dell'Ambiente, è stato svolto un lavoro preparativo per il rilevamento di PCB, PCDD, PCDF, ed altri contaminanti in suoli con elevati carichi organici xenobiotici (siti industriali inquinati). Pertanto è stata definita una procedura analitica che consente rilevamenti omologo- e congenere-specifici dei composti cloro-organici citati nel suolo e nei sedimenti a livelli di sensibilità compatibili con gli attuali criteri di gestione del rischio. Come parte di un programma di monitoraggio, sono anche stati analizzati campioni di suolo prelevati presso un sito industriale contaminato.

Per la rilevanza verso la salute umana, sono state definite e valutate procedure per la determinazione degli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in varie matrici, tra cui esemplari di biota marino. In particolare, è stato eseguito uno studio di affidabilità su una procedura utilizzata per il rilevamento dei composti citati nell'olio d'oliva.

E' proseguito lo studio, in atto già da alcuni anni, per una revisione dei dati di Seveso: ciò al fine di ottenere una migliore descrizione dei fenomeni connessi con l'incidente e la diffusione aerea della TCDD emessa dall'impianto ICMESA nel 1976, e la conseguente distribuzione del tossico in un'ampia area a sud-est di Seveso.

Gli studi svolti sul meccanismo della tossicità selettiva del diazinon nei pesci hanno permesso di osservare che il

metabolismo ossidativo del composto si autoinibisce in modo irreversibile dopo i primi giorni di esposizione a livelli subletali; in corrispondenza all'inibizione del metabolismo, i "guppy" (*Poecilia reticulata*) pretrattati diventano anche meno sensibili all'attività tossica del diazinon. In questi animali, la tossicità acuta diventa molto simile a quella misurata nel danio zebrato (*Brachidanio rerio*); inoltre, i carichi letali di diazinon e pirimidinolo nei "guppy" pretrattati sono simili a quelli del danio zebrato e nettamente diversi da quelli dei "guppy" sottoposti a test di tossicità acuta senza preliminare trattamento a livelli subletali.

Dagli studi effettuati si conclude che: a) la tossicità del diazinon nel "guppy", specie particolarmente sensibile al composto, è dovuta alla sua rapida trasformazione in un metabolita altamente tossico, probabilmente il diazoxon, forte inibitore dell'acetilcolinesterasi; b) nel danio zebrato e nei "guppy" pretrattati, che metabolizzano lentamente il diazinon, la tossicità è dovuta ad un meccanismo aspecifico correlato all'accumulo del composto-parente.

In considerazione dell'importanza che possono rivestire i sedimenti come riserva di nutrienti e di microorganismi per una valutazione della qualità dell'ambiente marino, sono stati effettuati campionamenti di sedimento lungo le coste dell'alto Adriatico. I sedimenti marini possono riassumere la storia degli inquinamenti pregressi che hanno interessato negli anni un ambiente e possono contribuire alla comprensione delle trasformazioni avvenute in un'area. In questo contesto, nei sedimenti sono stati ricercati gli indicatori d'inquinamento fecale in grado di segnalare contaminazioni avvenute anche in passato (es. il *Clostridium perfringens*).

I sedimenti raccolti sono stati sottoposti a frazionamento verticale e, mediante l'enumerazione del *Clostridium perfringens* (tra 10 e 10.000 UFC/100 ml) nei diversi strati così ottenuti, si è tentato di verificare l'evoluzione che ha avuto luogo nel tempo in ciascuna stazione di prelevamento.

Le analisi eseguite hanno evidenziato come l'inquinamento fecale possa essere messo in relazione non solo con l'apporto inquinante dei fiumi, ma anche a scarichi di materiale fognario (trattati e non) ed anche limitati nel tempo come eventuale conseguenza dell'incremento della popolazione lungo i litorali nei periodi estivi.

E' stato svolto uno studio sulle tossine algali soggette a bioconcentrazione nei molluschi, e sui metodi disponibili per rivelarle. Si sono confrontati i metodi HPLC, biosaggio su ratto, biosaggio su topo, biosaggio batterico, ed anticorpi monoclonali per il rilevamento di acido ocadaico, impiegati su campioni tossici di *Mytilus galloprovincialis* provenienti dalle coste marchigiane. Contemporaneamente si sono valutati i livelli di tossicità in relazione al periodo stagionale e alla presenza di alghe *Dinophysis* nei pressi delle coste. E' stata valutata l'efficienza di recupero dei metodi per HPLC in uso, e la possibilità di messa a punto di nuovi con estrazioni veloci per monitoraggio continuato.

Si è proseguito lo studio in coltura sulla diatomea *Amphora coffeaeformis*, produttrice di polisaccaridi mucillaginosi, isolata nel 1988 e 1989 da campioni della mucillagine sviluppata in Adriatico. Si è determinata la composizione media in monosaccaridi della mucillagine prodotta naturalmente e in coltura, e sono stati svolti studi fisiologici sulla variabilità della produzione e del tasso di crescita in relazione al cambiamento delle condizioni di coltura.

Sono stati esaminati campioni di fioriture algali di Cianofitiche provenienti dalle coste di Trapani, e campioni provenienti da laghi naturali o artificiali della Sardegna e del Lazio, composti da fioriture tossiche di *Oscillatoria rubescens*. E' stata indagata la natura chimica della tossina prodotta dall'alga nei laghi italiani, e ne sono state realizzate colture. Un'indagine simile è stata svolta sulla fioritura di Cianofitiche marine dalle coste di Trapani, con rilevamento di una sostanza tossica non classificata.

Gli esiti di uno studio preliminare, relativo ad analisi idrico-biologiche, biologiche, tossicologiche, e chimiche

indicano che, al meno per i bacini d'acqua dolce per itticoltura presi in esame, la qualità dell'acqua in ingresso è assimilabile all'acqua potabile per quanto attiene ai parametri microbiologici, quali indicatori d'inquinamento fecale, e i chimici. Altro è il quadro che si riferisce alla presenza di organismi tipicamente ambientali tipo aeromonas, lieviti, funghi, e la carica batterica a 20 °C. Si è inoltre osservato che la qualità igienico-sanitaria dell'acqua negli invasi subisce un'alterazione peggiorativa rispetto a quella in entrata per la presenza di cariche di batteri saprofiti di origine epiteliale.

**Pubblicazioni:**

Bruno, M., Brizioli, R.N., Bruno, C. (1991). Tossine DSP ed effetti oncogeni. *Ambiente, Risorse, Salute*, 2 (108): 23-25.

Bruno, M., Bruno, C., Brizioli, R. (1991). A.S.P., la tossina dell'amnesia. *Ambiente, Risorse, Salute*, 7 (113/114): 28-30.

De Felip, E., Di Domenico, A., Volpi, F., De Angelis, L., Ferri, F., Botré, C. (1991). Photodegradation of a benzotrifluoride induced by simulated sunlight in aqueous media. In: *Ecological physical chemistry. Proceedings of an international workshop*. Siena, 8-12 November 1990. C. Rossi, E. Tiezzi (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. p. 585-592.

Duranti, G., Bolletta, G., Bacchiocchi, I., Volterra, L., Moca, S., Dominici, S. (1991). Monitoraggio della biotossina algale D.S.P. in molluschi. *Igiene e Sanità Pubblica*, 47 (1): 13-26.

Gucci, P.M.B., Bruno, M., Viglione, D., Carlini, E., Volterra, L. (1991). Possibilità di impiego del Microtox con particolare riferimento agli studi ambientali. *Inquinamento*, 33 (9): 82-84.

Ioppolo, A., Bonadonna, L., Gucci, P.M.B., Bruno, M., Liberti, R., Di Girolamo, I., Mancini, L., Donati, G., Cappella, M.G., Patti, A.M., Brizioli, R.N. (1991). Studio preliminare sulla situazione igienico-sanitaria di invasi d'acqua dolce nel Lazio. *Biol. Oggi*, 5 (3): 113-117.

Keizer, J., D'Agostino, G., Vittozzi, L. (1991). The importance of biotransformation in the toxicity of xenobiotics to fish. I. Toxicity and bioaccumulation of diazinon in guppy (*Poecilia reticulata*) and zebra fish (*Brachydanio rerio*). *Aquatic Toxicol.*, 21: 239-254.

La Rocca, C., Di Domenico, A., Iacovella, N., Miniero, R., Turrio Baldassarri, L. (1991). Presence of microcontaminants in molluscs and sediments of the north Adriatic sea. In: *International 3rd workshop on study and prediction of pesticides behaviour in soils, plants, and aquatic systems*. Proceedings. May 30-June 1, 1990. M. Mansour (Ed.). Munich-Neuherberg, GSF - Institut für Ökologische Chemie. p. 403-410.

La Rocca, C., Di Domenico, A., Vittozzi, L. (1991). Chemiobiokinetic study in freshwater fish exposed to lindane: uptake and excretion phase rate constants and bioconcentration factors. *Int. J. Environ. Health Res.*, 1: 103-116.

Mengarelli, C., Bacchiocchi, I., Bolletta, G., Volterra, L. (1991). Presenza di *Dinophysis* e accertamento di DSP nei mitili. *Difesa Ambientale*, 15 (8): 28-32.

Mengarelli, C., Bucci, D., Bruno, M., Gucci, P.M.B., Volterra, L. (1991). Difficoltà di rilevamento di *Dinophysis* tossiche. *Ig. Mod.*, 96 (2): 200-207.

Menichini, E., Di Domenico, A., Bonanni, L., Corradetti, E., Mazzanti, L., Zucchetti, G. (1991). Reliability assessment of a gas chromatographic method for polycyclic aromatic hydrocarbons in olive oil. *J. Chromatogr.*, 555: 211-220.

Migliore, L., Dojmi Di Delupis, G., Civitareale, C., Grassitelli, A. (1991). *Aedes aegypti* (L), *Daphnia magna* Strauss, e *Artemia salina* (L) rilevatori della ecotossicità degli antibiotici di uso zootecnico. *Veterinaria Italiana*, 27 (1): 13-18.

Miniero, R., Dojmi Di Delupis, G. (1991). Effects of TBT (Tributyltin) on aquatic microcosms. *Toxicol. Environ. Chem.*, 31/32: 425-431.

Vittozzi, L., De Angelis, G. (1991). A critical review of comparative acute toxicity data on freshwater fish. *Aquatic Toxicol.*, 19: 167-204.

Volterra, L. (1991). Rapporti tra eutrofizzazione e microbiologia marina. *Gente, Salute, Ambiente*, 2 (2): 20-21.

Volterra, L., Gucci, P.M.B., Bruno, M. (1991). Marine phycotoxins detection in Italy. In: *Actes du colloque sur les biotoxines marines. Proceedings of symposium on marine biotoxins*. Paris, 30-31 Janvier 1991. J.M. Fremy (Ed.). Maisons-Alfort (France), Centre National d'Édues Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA). p. 203-209.

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

*Coordinatore:  
Maria Adele Bertolaccini*

Il sottoprogetto si articola in 11 linee di ricerca che, nel loro insieme, permettono di individuare le seguenti direttrici nello studio di tale problematica: a) studio dell'aerosol atmosferico e delle trasformazioni degli inquinanti dell'aria; b) qualità dell'aria e sua caratterizzazione; c) studio degli effetti tossici e genotossici degli inquinanti; d) studio degli effetti degli inquinanti sull'uomo; e) modellistica degli inquinanti atmosferici.

La ricerca si è sviluppata seguendo tutte le direttrici sopra individuate e producendo, per alcune linee di ricerca, i primi risultati.

Nello studio dell'aerosol atmosferico, le linee di ricerca relative alle metodologie di campionamento a selezione dimensionale, alla caratterizzazione chimico-fisica e mineralogica di frazioni di aerosol atmosferico e alle trasformazioni chimiche e strutturali della superficie di particelle metalliche hanno proseguito le indagini secondo il programma a suo tempo stabilito per il campionamento a selezione dimensionale del particolato aerodisperso e per il campionamento del bioaerosol, per la caratterizzazione della composizione dell'aerosol atmosferico per quanto riguarda alcuni metalli di particolare importanza sanitaria (piombo, cromo, cadmio e nichel) e per la caratterizzazione chimica e strutturale del particolato atmosferico mediante microscopia elettronica a scansione con microanalisi a raggi X. E' stata attivata la linea di ricerca relativa alle trasformazioni degli inquinanti mediante uno studio sistematico di serie storiche dei dati di inquinanti secondari fotochimici, ozono e biossido di azoto, come indispensabile premessa per lo studio delle interazioni tra gli inquinanti secondari in fase gassosa e in fase aerodispersa.

Le ricerche sulla qualità dell'aria nelle zone urbane hanno portato alla caratterizzazione di 14 inquinanti presenti nella fase gassosa e nella fase aerodispersa, individuandone i trend stagionali, i valori medi annuali e i valori estremi; sono proseguite le attività per il controllo di qualità dei dati di concentrazione degli inquinanti atmo-

sferici e sono state completate alcune delle attività per l'elaborazione di metodologie standardizzate o consigliate con la loro pubblicazione come Rapporti ISTISAN o Rapporti CEE.

Gli studi per il dosaggio dei microinquinanti nel particolato atmosferico e per la valutazione dell'attività genotossica dello stesso sono proseguiti secondo il programma stabilito; in particolare, per quanto riguarda la caratterizzazione comparata chimico-tossicologica dei gas di scarico, le indagini hanno evidenziato una maggiore mutagenicità del particolato atmosferico durante le ore notturne, riconducibile alla maggiore concentrazione di sostanze organiche su di esso assorbite per effetto della diminuzione della temperatura ambientale e alla presenza di composti nitroaromatici.

Tra le ricerche che hanno come oggetto lo studio degli effetti degli inquinanti atmosferici sull'uomo, la linea relativa alle indagini epidemiologiche su popolazioni professionalmente esposte a gas di scarico di motori e a vapori di carburante ha ultimato l'analisi di mortalità della coorte di 666 dipendenti della raffineria API di Falconara Marittima; tale analisi ha evidenziato un eccesso significativo di mortalità per tumori intestinali. E' tuttora in corso l'indagine sui gestori di impianti di distribuzione di carburanti localizzati nel Comune di Roma.

E' stato attivato lo studio di modelli matematici stocastici e previsionali per rappresentare la contaminazione atmosferica in area urbana, applicandoli ai dati di concentrazione di alcuni inquinanti atmosferici, in particolare l'ossido di carbonio.

#### *Pubblicazioni*

Bonadonna, L., Marconi, A. (1991). Aerosol biologici: effetti sanitari, campionamento e analisi. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 9-18.

Crebelli, R., Fuselli, S., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1991). Mutagenicity spectra in bacterial strains of airborne and engine exhaust particulate extracts. *Mutat. Res.*, 261: 237-248.

Diociaiuti, M., Paoletti, L. (1991). Structural characterization of air-oxidized chromium particles by extended energy-loss fine-structure spectroscopy. *J. Microsc.*, 162 (Pt. 2): 279-289.

Diociaiuti, M., Paoletti, L., Bascelli, A., Picozzi, P., Santucci, S. (1991). Studio strutturale dell'ossidazione superficiale di clusters di rame. In: Atti del 18° Congresso di microscopia elettronica. Padova, 24-28 settembre 1991. *Microsc. Elettron.*, 2 (Suppl.): 119-120.

Marconi, A., Campanella, E., Ciccarelli, C., Ripanucci, G., Caretta, D., Patroni, M. (1991). Studio pilota per un confronto interlaboratorio dei risultati ottenuti con il metodo del filtro a membrana applicato a campioni con bassa densità di fibre di amianto. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 67-82.

Paoletti, L., Diociaiuti, M., Falchi, M., Pisani, D., Ziemacki, G. (1991). Quantitative analysis of airborne breathable particles: a comparison between different analytical techniques. *Atmos. Environ.*, 25B (2): 237-242.

Scaccia, M., Marconi, A., Galoppini, P., Di Girolamo, P., Migliaccio, G., Alessi, M. (1991). Risultati sperimentali di uno studio per la rimozione di materiali isolanti costituiti da lane minerali. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 117-125.

Valero, F., Mura, M.C. (1991). Day-time and night-time concentrations of airborne iron particles in the atmosphere of Madrid. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 281-287.

**Sottoprogetto 9:  
Qualità dell'acqua**

**Coordinatore:  
Lorenzo Villa**

Sono proseguite le determinazioni analitiche su campioni di acqua prelevati in diverse particelle di terreno agricolo, da pascolo e incolto, già individuate nell'anno 1990 e per le quali era stata ricostruita la "storia agricola".

E' stato condotto uno studio sul comportamento di alaclor, metolaclo, simazina e terbutilazina in particelle di suolo. Condizioni di forte piovosità hanno permesso di dimostrare, in tali condizioni, una rapida lisciviazione con riduzione delle differenze nella loro capacità di contaminazione.

Uno studio condotto sull'assorbimento dell'atrazina e di alcuni metaboliti triazinici mediante valutazione in laboratorio e su campioni di suolo ha mostrato una interazione nettamente inferiore di questi metaboliti con il suolo rispetto all'atrazina.

E' stato proseguito lo studio dei fenomeni di corrosione batterica e in particolare le verifiche di un sistema di contenimento per mezzo dell'elevazione del pH dell'acqua circolante a circa 8,5 e scivolatura delle condotte. I risultati evidenziano che tale trattamento impedisce la formazione di nuovi tubercoli e il rilascio di materiali ferrosi nelle acque circolanti.

Sono stati condotti studi sul rilevamento di enterovirus e batteriofagi in campioni di acqua di fiume, estuariale e di mare. Virus isolati da campioni di acqua dell'Adriatico sono stati sottoposti ad identificazione. Nessuna delle particelle virali è stata identificata come enterovirus.

E' proseguita l'osservazione dei reflui liquidi e solidi di un impianto di depurazione di reflui civili di grande potenzialità. Nei fanghi è stata rilevata una carica batterica e virale contenuta; i metalli pesanti sono stati trovati in concentrazioni non eccedenti mai i limiti di cui alla Direttiva CEE 278/86. Le acque reflue, non sottoposte a trattamento disinfettante, sono risultate dal punto di vista chimico idonee al riuso agricolo, mentre le caratteristiche microbiologiche rilevate suggeriscono un atteggiamento prudente. Tali valutazioni dovranno essere confermate da ulteriori accertamenti.

Sono inoltre proseguite le ricerche nei settori: a) caratterizzazione delle discariche di rifiuti solidi; b) individuazione degli scarichi idrici; c) evidenziazione di eventuali stati patologici delle piante.

Per il primo settore sono state affinate le modalità di rilevamento al fine di ottenere una caratterizzazione accurata degli impianti. Per il secondo settore sono state riconsiderate le principali tecniche di indagine al fine del loro impiego nel censimento degli scarichi idrici. Per il terzo settore si è studiato l'impiego di diverse pellicole fotografiche.

*Pubblicazioni:*

Aulicino, F.A., Patti, A.M., Muscillo, M., Gabrieli, R., De Filippis, P., Orsini, P., Merloni, R., Volterra, L. (1991). Viruses in marine waters. *Ig. Mod.*, 96 (5): 583-592.

Catena, G. (1991). Il ruolo del telerilevamento per un affidabile censimento delle discariche di rifiuti solidi. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (3): 493-506.

Catena, G. (1991). Tecniche di telerilevamento per lo studio dell'atmosfera e dell'inquinamento atmosferico. *Inquinamento*, 33 (2): 1-6.

Catena, G. (1991). Il telerilevamento e le sue applicazioni in campo ambientale. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (4): 521-552.

Catena, G. (1991). Telerilevamento nel settore forestale. *Monti e Boschi*, (1): 17-24.

Catena, G., Focardi, S., Magagnoli, P., Palla, L., Mazzola, S. (1991). Studio di fattibilità del censimento aereo di ungulati mediante uno scanner termico. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (3): 507-516.

Funari, E., Bastone, A., Bottoni, P., De Donno, D., Donati, L. (1991). Quality problems in waters used for drinking purposes in Italy. *Biomed. Environ. Sci.*, 4: 339-347.

Funari, E., Bottoni, P., Giuliano, G. (1991). Groundwater contamination by herbicides-processes and evaluation criteria. In: *Chemistry, agriculture and the environment*. M.L. Richardson (Ed.). Cambridge (UK), The Royal Society of Chemistry. p. 235-254.

Fuselli, S., La Rocca, C., Ottaviani, M., Turrio Baldassarri, L. (1991). Microinquinanti nei fanghi di depurazione di reflui civili. In: *Atti delle giornate di studio: acque reflue e fanghi*. Milano, 23-24 gennaio 1991. A cura di A. Frigerio. Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 284-292.

Ottaviani, M., Aulicino, F.A., Bonadonna, L., De Fulvio, S., Di Girolamo, I., Gentilini, I., Liberti, R., Mancini, L., Veschetti, E., Volterra, L., Gasbarro, M., Lulli, G., Zanobini, A., Divizia, M., Panà, A., Santi, A.L. (1991). Caratterizzazione dei fanghi di un grande impianto di depurazione di acque reflue domestiche. *Acqua Aria*, (2): 105-111.

Ottaviani, M., De Fulvio, S. (1991). Availability of heavy metals from sewage sludge and its possible impact on regulatory activity in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 665-669.

Ottaviani, M., Santarsiero, A., De Fulvio, S. (1991). Hygienic, technical and legislative aspects of agricultural sewage sludge usage. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 535-543.

Tinelli, A., Catena, G. (1991). Il rilievo aerofotografico nella pianificazione ambientale e nella gestione forestale di ambienti naturali protetti. *Linea Ecologica*, 23 (3): 22-26.

Vighi, M., Beretta, G.P., Francani, V., Funari, E., Nurizzu, C., Previtali, F., Zanin, G. (1991). Il problema della contaminazione da atrazina delle acque sotterranee: un approccio multidisciplinare. *Ing. Ambient.*, 20 (9): 494-510.

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

**Coordinatore:  
Egidio Zavattiero**

Nell'ambito delle indagini effettuate in alcune discariche, al fine di evidenziare sia gli aspetti igienico-sanitari sia gli effetti sulla qualità del suolo provocati da questo tipo di smaltimento dei rifiuti solidi urbani (RSU), sono stati effettuati accertamenti analitici di inquinanti in campioni di rifiuti e di suolo prelevati tramite carotaggi, allo scopo di individuare eventuali traccianti che possano essere considerati indici di inquinamento provocato da discariche di RSU.

Test di eluizione effettuati su scorie prodotte negli impianti di incenerimento di rifiuti solidi urbani hanno evidenziato un diverso rilascio di sostanze potenzialmente pericolose che avvalorano la necessità di condurre ulteriori ricerche per mettere a punto test in funzione del "destino del rifiuto".

Sono proseguite le ricerche sulla capacità biodegradativa dei materiali plastici e cartacei simulando condizioni controllate di abbandono in ambiente acquatico e nel suolo e sul comportamento a lungo termine di diversi materiali plastici mantenuti in condizioni riproducenti suolo, acqua di mare ed ambiente esposto agli agenti atmosferici.

Nell'ambito del progetto prototipale "RIRI" (Rilevamento dati sulla produzione e smaltimento rifiuti), promosso dal Ministero della Sanità e approvato dal Consiglio Sanitario Nazionale, è stato predisposto un sistema informativo per la gestione dei dati del "Catasto Nazionale dei Rifiuti Speciali" (sistema disponibile per le regioni non facenti parte di detto progetto RIRI), e inoltre sono stati aggiornati e integrati gli elaborati relativi alle schede di rilevamento per l'organizzazione del suddetto catasto.

Una serie di indagini effettuate sui contenuti di metalli pesanti nei residui della combustione di rifiuti ospedalieri hanno fatto rilevare che tali materiali debbono essere considerati come rifiuti "tossici e nocivi".

Sono proseguiti gli studi mirati alla valutazione dei problemi associati alla classificazione dei rifiuti contenenti amianto (RCA), allo sviluppo di metodi analitici adeguati alla determinazione del contenuto di amianto, nonché alle procedure necessarie al loro corretto smaltimento.

**· Pubblicazioni:**

Orecchio, F., Gramiccioni, L., Musmeci, L. (1991). La frontiera della biodegradabilità. *ECO*, 9 (7): 24-31.

Ripanucci, G., Marconi, A., Ciccarelli, C. (1991). Manutenzione, rimozione e trattamento protettivo di manufatti in amianto-cemento (A/C). *Riv. Inf. Mal. Profess.*, (3): 193-205.

Zavattiero, E., Musmeci, L., Castagnoli, O., Alimonti, A., Caroli, S. (1991). Use of incinerator slags as road-bed and heavy metals release. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 519-526.

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

**Coordinatore:**  
**Giovanni Alfredo Zapponi**

Il sottoprogetto si caratterizza per le attività collaborative avviate con i Ministeri della Sanità e dell'Ambiente e con l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Infatti in tale ambito ricadono in gran parte le attività di studio e ricerca propedeutiche ad una vasta mole di attività istituzionali, e fra queste va menzionata l'attività dell'ISS in materia di "alti rischi industriali". In questo ambito, oltre a compiti valutativi su specifiche situazioni nazionali, si è anche provveduto, in termini di ricerca, ad integrare i criteri utili a definire aspetti rilevanti della problematica (indici di rischio, modellistica, utilizzo ottimale di parametri chimico-fisici, criteri per la definizione di scenari). Analogamente, per quanto concerne la valutazione di impatto ambientale, nell'ambito di una convenzione con il Ministero dell'Ambiente (Servizio di Valutazione dell'Impatto Ambientale), è stato affidato l'incarico ai ricercatori dell'ISS di predisporre i criteri per la definizione di linee guida per la "componente salute" della valutazione dell'impatto di centrali termiche, trattamento di rifiuti e linee elettriche ad alta tensione, e di aggiornare la base di dati e criteri tossicologici a tal fine. Il termine di questo lavoro è previsto per il 1992, con la produzione di rapporti tecnici su tali argomenti. Si ritiene opportuno sottolineare che i risultati di quest'ultima attività includeranno criteri di riferimento per la stesura di rapporti di valutazione di impatto ambientale per i proponenti e per la valutazione di tali rapporti da parte di organi nazionali e locali.

Il sottoprogetto ha anche incluso l'analisi di relazioni tra dati di tipo ambientale e dati sulla salute delle popolazioni potenzialmente coinvolte, con il fine di fornire criteri pratici per valutazioni di dati rilevanti a tale scopo. Infine, parte del lavoro effettuato è stato anch'è utilizzato come supporto a corsi organizzati dall'OMS (Università di Aberdeen, Centro OMS di Amman, Giordania), finalizzati anche a fornire supporto informativo a paesi in via di sviluppo.

**Pubblicazioni:**

Marsili, G., Vollono, C., Bucchi, A.R., Zapponi, G.A. (1991). Prevenzione e mitigazione delle conseguenze in incidenti industriali chimici. In: *Ambiente e salute: esperienza e ruolo dell'igienista*. 34° Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica. Roma, 16-19 aprile 1991. Contributi scientifici. Roma, Italsanità. p. 113-117.

Santarsiero, A., Soggiu, M.E., Trinca, S. (1991). Rimozione biologica del fosforo in un impianto di depurazione: risultati preliminari. *Ing. Ambient.*, 20 (2): 137-139.

Zapponi, G.A., Bucchi, A.R., Marsili, G., Vollono, C. (1991). TCDD: comportamento, destino ed impatto ambientale. In: *Ambiente e salute: esperienza e ruolo dell'igienista*. 34° Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica. Roma, 16-19 aprile 1991. Contributi scientifici. Roma, Italsanità. p. 159-163.

Zapponi, G.A., Stacchini, A. (1991). L'albero, sorgente di vita. In: Speciale FAO: l'albero fonte di vita 1980-90: com'è cambiata l'agricoltura italiana. *Agricoltura*, 38 (224): 56-60.

**Sottoprogetto 12:**  
**Epidemiologia ambientale**

**Coordinatore:**  
**Antonio Reggiani**

Il sottoprogetto raccoglie una parte limitata delle linee di ricerca di interesse epidemiologico che afferiscono al "Progetto Ambiente" e andrebbe modificato, in una revisione del progetto stesso, per renderlo più rispondente ai problemi di sanità pubblica che esistono in questo settore.

La linea dedicata alla cancerogenesi industriale è divisa in varie parti (indagini vere e proprie, problemi metodologici, aggiornamenti) e ha fornito risultati molto soddisfacenti: 1) dati conclusivi sul rischio dei lavoratori esposti a un cancerogeno chimico di notevole interesse biologico (il CVM) per il quale si è visto anche per l'uomo un effetto dose-risposta; 2) conclusioni negative per uno studio internazionale dedicato a un test di nitrosazione che interessa l'epidemiologia del carcinoma gastrico; 3) approfondimenti dello studio caso controllo dedicato ai fattori professionali dei tumori delle fosse e dei seni paranasali.

L'apparente sovrapporsi di argomenti diversi è giustificato dal fatto che i problemi dell'identificazione e del rico-noscimento dei tumori di origine professionale rimane ancora oggi, dopo dibattiti, convegni e normative *ad hoc*, un problema aperto e sicuramente sottostimato dal punto di vista epidemiologico; per tale motivo la questione va seguita sia sul fronte delle metodologie che delle indagini (o anche semplici survey) e sull'argomento va raccomandato un maggior investimento in termini di ricerca, dato che è anche, per indicazione OMS, un problema prioritario di sanità pubblica.

Le altre due linee di ricerca sono parte di due indagini epidemiologiche promosse dallo IARC a livello europeo, l'una dedicata ai rischi di cancerogenesi per i lavoratori della ricerca nel settore biologico e la seconda all'esistenza di un rischio cancerogeno negli esposti allo stirene.

Per ambedue le linee si è proceduto alla definizione delle coorti (particolarmente numerosa è quella dei lavoratori della vetroresina) e alla raccolta dei dati sullo stato in vita dei soggetti e sulla identificazione delle cause di morte. Per quanto riguarda lo "studio del rischio

cancerogeno fra i lavoratori degli istituti di ricerca”, sarebbe auspicabile un allargamento dell’indagine ad altri istituti, coinvolgendo in particolare il CNR, al fine di organizzare un consistente follow-up dei ricercatori esposti.

Circa lo sviluppo futuro del sottoprogetto, al fine di farne uno strumento più efficace sul piano della sanità pubblica, va ricordato che i recenti provvedimenti del Ministero dell’ambiente sull’inquinamento atmosferico nelle grandi città richiamano l’attenzione sui rapporti fra salute e inquinamento atmosferico; andrebbero pertanto avviate (anche seguendo le indicazioni della CEE che ha proposto opportuni protocolli) indagini epidemiologiche nelle popolazioni ipersuscettibili (anziani, pneumopatici, asmatici, ecc.).

**Publicazioni:**

Comba, P., Iannarilli, R. (1991). L’uso dei tumori rari come markers di rischio. In: *Oncologia in Italia negli anni '90: valutazione dell'esistenza e prospettive*. 17. Congresso nazionale di oncologia. Catania, 13-16 novembre 1991. G.Rasà, S. Amato, C. Currò, G. Fallica, F.L. Paparo, L. Caldarola, D. Carretti, C. Maltoni (Eds). Bologna, Monduzzi. Vol. 1, p. 241-246.

Knight, T., Forman, D., Leach, S.A., Packer, P., Cocco, G., Palli, D., Pirastu, R. (1991). The *N*-nitrosoproline test as a measure of cancer risk in geographical comparison studies: results from Italy and an overall comparison. In: *Relevance to human cancer of N-nitroso compounds, tobacco smoke and mycotoxins*. Lyon, IARC. p.146-151.

Pirastu, R., Belli, S., Bruno, C., Comba, P., De Santis, M., Foà, V., Maltoni, C., Masina, A., Reggiani, A. (1991). La mortalità dei produttori di cloruro di vinile in Italia. *Med. Lav.*, 82 (5): 388-423.

Pirastu, R., Belli, S., Cavone, D., Comba, P., De Santis, M., Reggiani, A. (1991). Indagine epidemiologica sulla mortalità per causa degli addetti al cloruro di vinile monomero nello stabilimento di Brindisi. In: *Atti del convegno nazionale su "La tutela della salute nell'industria petrolchimica: il caso del cloruro di vinile"*. A cura di L. Soleo, G. Cancanelli. Brindisi, 29 giugno 1990. Bari, Adriatica Editrice. (Università di Bari. Quaderni di medicina del lavoro, riabilitazione ed igiene ambientale; 21). p. 57-68.

Pirastu, R., Belli, S., Cavone, D., Comba, P., De Santis, M., Reggiani, A. (1991). Indagine epidemiologica relativa ai produttori di cloruro di vinile monomero in Italia. In: *Atti del convegno nazionale su "La tutela della salute nell'industria petrolchimica: il caso del cloruro di vinile"*. A cura di L. Soleo, G. Cancanelli. Brindisi, 29 giugno 1990. Bari, Adriatica Editrice. (Università di Bari. Quaderni di medicina del lavoro, riabilitazione ed igiene ambientale; 21). p. 21-56.

Simonato, L., L'Abbé, K.A., Andersen, A., Belli, S., Comba, P., Engholm, G., Ferro, G., Hagmar, L., Langard, S., Lundberg, I., Pirastu, R., Thomas, P., Winkelmann, R., Saracci, R. (1991). A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 159-169.

**Sottoprogetto 13:  
Radiazioni ionizzanti**

**Coordinatore:  
Mauro Belli**

Il sottoprogetto si è articolato in quattro linee di ricerca, considerevolmente corpose, che hanno coperto i seguenti aspetti: a) metodi e tecniche di rivelazione e misura delle radiazioni ionizzanti; b) effetti biologici delle radiazioni ionizzanti in sistemi sperimentali e relativi modelli interpretativi; c) indirizzi e metodi di radioprotezione.

Nell'ambito del primo punto sono state sviluppate le attività di metrologia primaria delle radiazioni ionizzanti con la costruzione di filtri per la realizzazione di fasci di radiazione X di media energia con caratteristiche rispondenti alle norme UNI e alla taratura di dosimetri per conto terzi.

Le attività connesse con la dosimetria ad alanina si sono sviluppate lungo due direttrici: 1) interconfronti con analoghi sistemi messi a punto presso la GSF (Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung) di Monaco, il CERN di Ginevra e l'Università di Gent (Belgio); 2) analisi delle proprietà dell'alanina nel settore radioterapico sia per fasci gamma che per elettroni e partecipazione, progettazione e parziale realizzazione di uno spettrometro ESR portatile e a basso costo dedicato a misure dosimetriche.

Nell'ambito del secondo punto, sono avanzate le ricerche sugli effetti delle radiazioni ionizzanti a livello molecolare e cellulare completando lo studio dell'efficacia biologica relativa (RBE) di fasci di protoni in funzione del loro trasferimento lineare di energia (LET), sia per l'inattivazione che per l'induzione di mutazioni in cellule di mammifero in coltura. I risultati, estesi all'intervallo di LET 7-40 keV/ $\mu$ m, mostrano per entrambi gli effetti l'esistenza di un massimo di RBE a circa 30-35 keV/ $\mu$ m e di una zona di LET nella quale i protoni sono significativamente più efficaci di particelle alfa. Il confronto ha fornito importanti indicazioni per la validazione e lo sviluppo di modelli interpretativi sull'azione biologica di particelle cariche.

E' stata effettuata inoltre un'analisi delle correlazioni tra lesioni molecolari e danni cellulari prodotti da raggi X

in cellule di mammifero in coltura; essa ha mostrato che gli eventi letali e quelli mutageni sono, almeno in parte, indipendenti e, pur correlando significativamente con il numero di rotture nel DNA, non sono in relazione lineare con questo. Sono stati altresì chiariti alcuni aspetti del meccanismo d'azione del dimetilsolfossido, considerato un radioprotettore, il quale si è però anche mostrato capace di generare in anossia radicali altamente mutageni.

E' continuata la ricerca sui cambiamenti nell'organizzazione del nucleo di cellule di mammifero in relazione ai processi differenziativi e su come essi possano influire sulla radiosensibilità cellulare. Sono state messe a punto due nuove metodiche di rilevamento dei danni sul DNA. La prima, chiamata "alkaline step elution", è una tecnica già utilizzata per cellule di lievito che è stata adattata per cellule di mammifero, con la quale sono stati confermati i risultati già ottenuti con l'eluizione alcalina. La seconda metodica è stata messa a punto in Istituto ed è una variante della tecnica di eluizione su filtro ottenuta a partire dai nuclei cellulari. Con essa è stata confermata la presenza in cellule differenziate di una frazione di DNA a basso peso molecolare che verosimilmente riflette la presenza di doppie rotture sulla catena del DNA tenute *in situ* da proteine strutturali.

Nell'ambito del terzo punto è continuata un'attività mirata essenzialmente alla radioprotezione del paziente. E' iniziata un'attività sperimentale con lo scopo di caratterizzare in modo completo i fasci a raggi X ottenuti nelle unità mammografiche convenzionali con anodo di molibdeno. Questo tipo di fascio è stato esaminato in varie condizioni di filtrazione, simulando le situazioni d'impiego caratteristiche. I risultati ottenuti permettono di prevedere l'effetto della filtrazione sulla distribuzione spettrale e sulla formazione dell'immagine.

E' continuata l'attività di collaborazione e consulenza per l'applicazione, a livello regionale, del programma NEXT (Nationwide Evaluation of X-ray Trends). La ripe-

tizione in Umbria del programma ha permesso il confronto con il precedente rilevamento, dal quale si è verificato un netto miglioramento dell'esposizione entrata pelle, della collimazione del fascio e della dose agli organi. Tale risultato indica l'efficacia del programma NEXT per ottimizzare la radioprotezione dei pazienti sottoposti ad indagini radiodiagnostiche.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Sapora, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1991). Influenza del LET sull'effetto letale e su quello mutageno di fasci di protoni di bassa energia in cellule di Hamster cinese V79. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi), p. 117-120.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Sapora, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1991). Mutation induction and RBE-LET relationship of low-energy protons in V79 cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59 (2): 459-465.

Belli, M., Ganesh, A.N., Goodhead, D.J., Ianzini, F., Simone, G., Stevens, D., Stretch, A., Tabocchini, M.A., Wilkinson, R.E. (1991). Confronto dell'efficacia biologica di protoni e particelle alfa in cellule V79: I. Sopravvivenza. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi), p. 105-108.

Belli, M., Goodhead, D.T., Ianzini, F., Jenner, T.J., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1991). The use of DNA precipitation assay for evaluating dsb induced by high and low LET radiations: comparison with sedimentation results. In: *The early effects of radiation on DNA*. E.M. Fielden, P. O'Neill (Eds). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. (NATO ASI Series H: Cell biology). Vol. 54, p. 309-310.

Belli, M., Goodhead, D.T., Ianzini, F., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1991). Confronto dell'efficacia biologica di protoni e particelle alfa in cellule V79: II. Induzione di mutazioni. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi), p. 109-112.

Belli, M., Ianzini, F., Tabocchini, M.A. (1991). Analisi delle dsb radioindotte sul DNA cellulare mediante la tecnica di precipitazione in presenza di K-SDS. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 113-116.

Belli, M., Simula, S. (1991). The calculation of the mean inactivation dose by approximated methods. *Radiat. Res.*, 128: 112-114.

Belli, M., Tabocchini, M.A. (1991). Modelli biofisici dell'azione delle radiazioni ionizzanti e radioprotezione. *Boll. AI RP*, 18 (100): 40-50.

Belli, M., Tabocchini, M.A. (1991). Recenti sviluppi sui modelli biofisici dell'azione delle radiazioni ionizzanti. In: *Convegno nazionale: Modellistica dei sistemi complessi e radioprotezione*. Sorrento, 11-13 settembre 1990. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AI RP). Roma, ENEA. p. 234-243.

Calicchia, A., Mazzei, F., Dobici, F., Paganini Fioratti, M., Indovina, P.L. (1991). Esposizione del paziente in radiodiagnostica. Il programma NEXT in Italia. *Radiol. Med.*, 81: 910-917.

Coninckx, F., Schönbacher, H., Onori, S., Bartolotta, A. (1991). Intercomparison of CERN and ISS alanine dosimetric systems. In: *High dose dosimetry for radiation processing: Proceedings of an international symposium on high dose dosimetry for radiation processing*. Vienna, 5-9 November 1990. Vienna, IAEA. p. 411-418.

Fabrizi, F.R., Pugliani, L., Bartolotta, A. (1991). Realization of reference X-ray beams and of an exposure secondary standard in the medium energy range. *Phys. Med.*, 7 (1): 25-28.

Maione, B., Pazzaglia, S., Sapore, O., Tabocchini, M.A. (1991). Riparazione a breve e lungo termine del danno radioindotto sul DNA di cellule eritroblastoidi differenziate e non. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 149-152.

Mazzei, F. (1991). Esposizione del paziente in radiodiagnostica: il programma NEXT. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 59-65.

Pazzaglia, S., Maione, B., Sapor, O., Tabocchini, M.A. (1991). Impiego di sistemi cellulari in grado di differenziarsi *in vitro* nello studio degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 153-156.

Rimondi, O., Gambaccini, M., Marziani, M., Candini, G.C., Indovina, P.L., Toti, A., De Guglielmo, E., Calicchia, A. (1991). Il programma DQM e la garanzia della qualità nella mammografia. *Radiol. Med.*, 81: 69-72.

Sapor, O., Barone, F., Belli, M., Maggi, A., Quintiliani, M., Tabocchini, M.A. (1991). Relationships between cell killing, mutation induction and DNA damage in X-irradiated V79 cells: the influence of oxygen and DMSO. *Int. J. Radiat. Biol.*, 60 (3): 467-482.

Sapor, O., Belli, M., Maione, B., Pazzaglia, S., Tabocchini, M.A. (1991). The influence of genome structural organization on DNA damage and repair in eukaryotic cells exposed to ionizing radiation. In: *The early effects of radiation on DNA*. E.M. Fielden, P. O'Neill (Eds). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. (NATO ASI Series H: Cell biology). Vol. 54, p. 85-101.

Steinkülher, C., Sapor, O., Carri, M.T., Nagel, W., Marcocci, L., Ciriolo, M.R., Weser, U., Rotilio, G. (1991). Increase of Cu, Zn-superoxide dismutase activity during differentiation of human K562 cells involves activation by copper of a constantly expressed copper-deficient protein. *J. Biol. Chem.*, 266 (36): 24580-24587.

**Sottoprogetto 14:**  
**Radiazioni non ionizzanti**

**Coordinatore:**  
**Martino Grandolfo**

L'interesse per la valutazione dell'impatto sanitario ed ambientale della radiazione non ionizzante risulta sempre crescente nel tempo a causa dell'elevato sviluppo delle applicazioni di questo tipo di energia e ciò può essere visto come una conferma della validità della scelta a suo tempo fatta di varare un sottoprogetto *ad hoc* nell'ambito del progetto "Ambiente".

L'attività di ricerca di base in questo settore e la massiccia richiesta di consulenza da parte dello Stato e delle regioni sono, di conseguenza, aumentate nel tempo ed oggi il numero di ricercatori e tecnici coinvolti nel sottoprogetto è sicuramente sottodimensionato rispetto alle esigenze emergenti.

Per quanto riguarda le attività svolte l'analisi degli effetti di esposizioni a campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete è quella cui è stata dedicata maggiore attenzione. Ciò è legato all'interesse suscitato, a livello della comunità scientifica internazionale, dai risultati di alcune indagini epidemiologiche volte a ipotizzare una relazione causale fra esposizione a campi a 50 Hz e induzione di alcuni tipi di cancro.

Ricerche *in vitro* su diverse colture cellulari hanno portato ad evidenziare importanti effetti sulla membrana cellulare ed una inibizione della proliferazione e dell'attività citotossica di linfociti del sangue periferico umano. Data l'importanza e la criticità di questi ultimi due parametri è stata, attualmente, impostata una analisi critica della situazione espositiva sperimentale al fine di potere escludere possibili artefatti.

Nel settore delle radiofrequenze e microonde è continuato il lavoro di simulazione al calcolatore dell'assorbimento di energia elettromagnetica nel torace di un paziente sottoposto ad indagini diagnostiche mediante risonanza magnetica nucleare. Ciò ha permesso di confrontare i ratei di assorbimento teorici con quelli proposti da diverse normative nazionali ed internazionali.

Per quanto riguarda la radiazione ottica, l'attività principale è consistita nella predisposizione di un programma

di monitoraggio ambientale dei livelli di radiazione ultravioletta solare al suolo che, sulla base delle alterazioni manifestatesi nella fascia di ozono stratosferico, vede impegnati in uno sforzo comune diversi paesi europei.

*Pubblicazioni:*

Allen, S.G., Bernhardt, J.H., Driscoll, C.M.H., Grandolfo, M., Mariutti, G.F., Matthes, R., Mc Kinlay, A.F., Steinmetz, M., Vecchia, P., Whillock, M. (1991). Proposals for basic restrictions for protection against occupational exposure to electromagnetic non-ionizing radiations. Recommendations of an international Working Group set up under the auspices of the Commission of the European Communities. *Phys. Med.*, 7 (2): 77-89.

Barbaro, V., Bartolini, P., Battisti, S., Grandolfo, M., Paba, G., Stoppoloni, P., Vecchia, P. (1991). Esposizioni al campo magnetico e corretto funzionamento dei pacemaker: il caso del treno ad alta velocità ETR 450. In: *Atti del 54° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene industriale*. A cura di G. Giuliano e A. Paoletti. L'Aquila, 9-12 ottobre 1991. Bologna, Monduzzi Editore. p. 1147-1150.

Cametti, C., Grandolfo, M., Indovina, P.L., Santini, M.T., Vecchia, P. (1991). Effects of a 50-Hz sinusoidal magnetic field on the dielectric properties of chick embryo myoblasts. *Cytotechnology*, 5: S78-S79.

Grandolfo, M. (1991). Az 50Hz-es szinuszos elektromos és mágnesez terek éle rendszerekkel való kölcsönhatásának néhány kérdése. *Elektrotechnika*, 84 (4): 155-164.

Grandolfo, M. (1991). Current developments in health protection standards for exposure to electromagnetic fields. In: *Electromagnetic compatibility 1991. 9th International Zurich symposium and technical exhibition on electromagnetic compatibility*. Zurich, March 12-14, 1991. Zurich, EMC. p. 349-354.

Grandolfo, M. (1991). Fundamentals of optical physics. In: *Light, lasers, and synchrotron radiation. A health risk assessment*. M. Grandolfo, A. Rindi, D.H. Sliney (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series B: Physics). Vol. 242, p. 1-14.

Grandolfo, M. (1991). Safety aspects in magnetic resonance diagnostic equipment. In: *Advances in radiation protection*. M. Oberhofer (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 361-376.

Grandolfo, M. (1991). Selected topics in non-ionizing radiation protection. In: *Advances in radiation protection*. M. Oberhofer (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 341-360.

Grandolfo, M., Santini, M.T., Vecchia, P., Bonincontro, A., Cametti, C., Indovina, P.L. (1991). Non-linear dependence of the dielectric properties of chick embryo myoblast membranes exposed to a 50 Hz magnetic field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 60 (6): 877-890.

*Light, lasers, and synchrotron radiation. A health risk assessment.* (1991). M. Grandolfo, A. Rindi, D.H. Sliney (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series B: Physics). Vol. 242, 426 p.

Ranghiasi, C., Vecchia, P., Chiotti, E., Angelini, V. (1991). Esempi di intervento in casi di inquinamento elettromagnetico in laboratori di ricerca. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 305-310.

**Sottoprogetto 15:**  
**Radioattività ambientale**

**Coordinatore:**  
**Gloria Campos Venuti**

Il sottoprogetto è focalizzato sull'attività di ricerca nel campo della radioattività ambientale e del suo trasferimento agli esseri umani, nonché delle tecniche di campionamento in quota di particolato radioattivo e non.

La caratterizzazione dell'esposizione a radon negli ambienti chiusi si è riconfermata nel corso degli anni uno degli argomenti più complessi che la radioprotezione abbia dovuto affrontare, nonché uno dei punti chiave della qualità dell'aria indoors. La linea di ricerca sulla radioattività naturale si sviluppa lungo due binari rilevanti: l'uno relativo alla stima del rischio medio per la popolazione italiana associato alla presenza del radon nelle case, l'altro alla identificazione e alla misura dei parametri fisici più significativi per il calcolo della dose. I risultati non ancora definitivi ottenuti nell'indagine nazionale su circa 2.400 abitazioni (rispetto a 5.000 che costituiscono il campione scelto con criteri statistici così da essere rappresentativo a livello sia regionale che nazionale) confermano la rilevanza del radon dal punto di vista sanitario anche nel nostro paese. Al valore medio pesato della concentrazione di radio indoors (pari a  $80 \text{ Bq/m}^3$ ), tenendo conto dei valori ottenuti nella stessa indagine sulla permanenza degli abitanti del campione selezionato sia in casa che in altri ambienti chiusi e delle stime di rischio internazionali ricavate dai dati epidemiologici e dai modelli dosimetrici, corrisponde un rischio medio di induzione di tumore polmonare con esito letale dell'ordine di  $10^{-4}$ . La distribuzione delle concentrazioni ha un andamento log-normale con una percentuale di abitazioni pari all'1,3% e al 5,1% caratterizzate da concentrazioni superiori rispettivamente a  $400 \text{ Bq/m}^3$  e  $200 \text{ Bq/m}^3$  (livelli raccomandati dalla Commissione della Comunità Europea come riferimento per la presa in esame per azioni di bonifica nelle case).

Nell'ambito della linea di ricerca sulla radioattività artificiale, è stata realizzata, messa a punto, calibrata e intercalibrata a livello nazionale la tecnica per la separazione di Sr-90 nel latte. Tale tecnica, che venne sviluppata in molti laboratori e anche nell'ISS negli anni del fallout radioattivo (intorno agli

anni '60), anche se con strumentazione meno sofisticata e quindi con livelli di sensibilità peggiori, è stata riattivata o progettata *ex novo* in molti centri di ricerca solo dopo l'incidente di Chernobyl, che trovò infatti molti paesi non sufficientemente attrezzati per la misura dei beta emettitori. Le misure che sono state eseguite sul latte materno raccolto nell'area di Roma negli anni 1986-1988 hanno permesso di calcolare il contributo dello stronzio alla dose degli infanti e di effettuare confronti con la contaminazione da cesio nelle stesse matrici. Analogo confronto verrà realizzato sui campioni raccolti nel 1989 nell'ambito dell'indagine più completa realizzata nella zona di Lecco sul latte materno. La scarsa conoscenza della contaminazione da stronzio negli alimenti fondamentali delle diete rende problematica la possibilità di calcolare, così come è stato fatto per il Cs-137, anche il fattore di trasferimento dello Sr-90 dai cibi al latte materno.

Gli studi modellistici, iniziati subito dopo l'incidente di Chernobyl al fine di valutare le dosi ricevute da diverse classi di età della popolazione italiana, sono proseguiti e si sono raffinati negli anni successivi. Lo scopo è oggi quello di costruire uno strumento, rappresentato da set di valori derivati calcolati per i principali radionuclidi, che costituisca la base di giudizio per situazioni normali e per situazioni di emergenza e di cui siano stati valutati i margini di variabilità. Nel corso del 1991 l'attenzione si è concentrata sullo I-131 e sul Cs-137.

*Pubblicazioni:*

Benassai, S., Bochicchio, F., Campos Venuti, G., Farchi, G., Mancioffi, S., Mariotti, S., Piermattei, S., Risica, S., Torri, G., Tommasino, L. (1991). Indagine nazionale sull'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni: impostazione generale. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 107-116.

Campos Venuti, G. (1991). Italian survey on radon indoors: methodology and first result. *Acta Oncol.* 12 (3): 197-198.

Campos Venuti, G. (1991). Linee evolutive della radioprotezione. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 21-25.

Campos Venuti, G., Bochicchio, F., Borio, R., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S. (1991). Il radon negli ambienti chiusi. In: *Symposium "Indoor air quality and health"*. Perugia, October 24-26, 1991. Bologna, Monduzzi Editore. p. 87-95.

Campos Venuti, G., Bochicchio, F., Risica, S. (1991). Esposizione a radon. In: *Habitat costruito, inquinamento e salute*. A cura di Marco Maroni. Milano, F. Angeli. p. 117-132.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). The importance of sampling strategy in the evaluation of exposure. *Radiat. Protect. Dosim.*, 36 (2/4): 113-116.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). Radon indoors. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni. (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 21-31.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). Valutazione della esposizione della popolazione alla radioattività naturale indoors. In: *Radiazioni e ambiente Atti del 9° Congresso nazionale dell'Associazione Italiana Radioprotezione Medica*. Lerici, 5-8 giugno 1989. Roma, ENEA. p. 35-41.

Campos Venuti, G., Risica, S., Rogani, A. (1991). Radioactive caesium contamination in human milk in Italy after the Chernobyl accident. *Radiat. Protect. Dosim.*, 37 (1): 43-49.

Frittelli, L., Rogani, A. (1991). Analisi statistica di modelli ambientali. In: *Convegno nazionale "Modellistica dei sistemi complessi e radioprotezione"*. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni affiliata a International Radiation Protection Association (IRPA). Sorrento, 11-13 settembre 1990. Roma, ENEA. p. 153-161.

Frittelli, L., Rogani, A. (1991). Chernobyl: tre anni dopo. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 197-202.

Risica, S. (1991). Human milk: radioactive contamination due to the Chernobyl accident. *Acta Oncol.*, 12 (3): 217-219.

**Progetto speciale:  
Struttura della materia**

**Coordinatore:  
Salvatore Frullani**

L'attività di ricerca riguardante la fisica dei sistemi complessi è proseguita lungo le due direttrici dello studio delle proprietà fisiche dei metalli deuterati e dello studio delle reti neuronali. Il modello teorico, descrivente il processo di collasso reticolare che avverrebbe a seguito della transizione del reticolo metallico deuterato tra due stati di equilibrio termodinamico, è stato perfezionato e reso quantitativo nella descrizione della dinamica temporale del fenomeno. Per quanto riguarda gli esperimenti a secco, l'apparato sperimentale è stato ulteriormente migliorato e sono state effettuate le tarature dei vari sensori. Per la parte riguardante gli esperimenti in celle elettrolitiche, è stata effettuata una nuova serie di esperimenti che hanno nuovamente portato ad evidenziare eccessi positivi di potenza anche se non si è potuto dimostrare la concomitanza con prodotti di reazioni nucleari. Nell'attività connessa con le reti neuronali si è completata una prima fase riguardante la modellizzazione di alcuni aspetti della elaborazione dell'informazione nella corteccia premotoria del macaco e si è avviata una ricerca sulle applicazioni delle reti neuronali ad analisi di eventi messi in evidenza nei grandi rivelatori utilizzati nelle ricerche di fisica delle alte energie.

Nello studio intrapreso per indagare la relazione tra la struttura e la conformazione del DNA, sono stati analizzati gli effetti determinati dalla introduzione di un taglio o dalla perdita di due nucleotidi consecutivi su uno dei due filamenti. Il secondo tipo di danno sembra influenzare sensibilmente la conformazione, mentre entrambe le modifiche influenzano le proprietà termodinamiche delle molecole. Lo studio sulla correlazione esistente tra conformazione del DNA e induzione di tagli nel singolo filamento a seguito di irraggiamento con radiazione X o  $\gamma$  sembra indicare una stretta correlazione tra la frequenza dei tagli e la conformazione iniziale del DNA.

Nell'ambito della ricerca sui controlli elettronici per comunicazioni su fibra ottica si è iniziata una collaborazione per la progettazione e la realizzazione di sistemi di

controllo per il nuovo acceleratore di elettroni e positroni in costruzione presso i Laboratori Nazionali dell'INFN di Frascati. Il progetto si propone di realizzare una scheda elettronica con varie sezioni di trasmissione/ricezione verso fibre ottiche e interfaccia per modulistica elettronica di standard VME (Versa Module Eurocard) e il relativo software di gestione e di controllo.

L'attività di ricerca sulla teoria microscopica della struttura nucleare si è incentrata sullo studio della diffusione elettrone-nucleo sia ad energie intermedie che nella regione profondamente inelastica. Per lo studio in regime quasi-elastico si è completata l'analisi fenomenologica della funzione di scala asintotica e si è ricavata la distribuzione di impulso del nucleone in diversi sistemi nucleari. Si è messo in luce l'effetto del legame nucleare anche in reazioni seminclusive indotte nella diffusione "deep-inelastic" di elettroni e neutrini.

Le ricerche sperimentali di fisica nucleare con fasci di elettroni si sono indirizzate alla preparazione e presentazione di nuove proposte di esperimenti da fare negli acceleratori in costruzione ad Amsterdam e in Virginia e alla realizzazione di apparati di rivelazione da utilizzare per gli esperimenti suddetti. E' anche proseguita l'attività di studio e modellizzazione di spettrometri magnetici per i Laboratori CEBAF (Virginia) e DESY (Amburgo). La sperimentazione con fasci di fotoni è proseguita presso i Laboratori Nazionali di Frascati con misure della reazione  $\gamma, np$  e con la messa a punto del rivelatore  $4pBGO$ . E' altresì continuata l'attività connessa con la costruzione del fascio Graal presso l'ESRF di Grenoble.

L'attività di ricerca nella fisica delle particelle elementari è continuata presso il LEP con lo studio del decadimento del bosone  $Z^0$ . In particolare sono stati oggetto di studio la caratterizzazione della risonanza mediante la determinazione dei suoi parametri principali ottenuti attraverso la misura della sezione d'urto in funzione dell'energia, la ricerca di particelle standard e supersimmetriche di Higgs e l'estrapolazione ad energie più alte delle costanti di accoppiamento forte ed elettrodebole.

## Pubblicazioni:

Babusci, D., Barile, A., Bianco, S., Casaccia, R., Casano, L.E., Capogni, M., D'Angelo, A., Daniello, L., Fabbri, D., Fabbri, F.L., Gatta, G., Giardoni, M., Girolami, B., Hertzog, D., Hughes, S., Lindozzi, M., Moricciani, D., Passamonti, L., Qazi, N.I., Reimer, P., Russo, V., Sarwar, S., Tayloe, R., Ventura, M., Votano, L., Zallo, A. (1991). Performances of head-on Pb-SCIFI calorimetric modules. In: *Proceedings of the workshop on physics and detectors for DAΦNE. The Frascati Φ - Factory*. Frascati, April 9-12, 1991. G. Pancheri (Ed.). INFN, Laboratori Nazionali di Frascati. p. 581-586.

Babusci, D., Cima, E., Iannarelli, M., Turri, E., Basti, F., Halpern, I., Casano, L., D'Angelo, A., Moricciani, D., Picozza, P.G., Schaefer, C., Girolami, B. (1991). Taladon: a polarized and tagged gamma ray beam. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.*, A305: 19-24.

Belli, M., Matzeu, M., Mazzei, F. (1991). Effetti della radiazione ultravioletta sulla conformazione del DNA. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 63-72.

Benhar, O. (1991). Color transparency and correlation effects in quasielastic electron-nucleus scattering at high momentum transfer. *Nucl. Phys. A*, 532 (1/2): 277c-284c.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1991). Electromagnetic response in nuclear matter and complex nuclei. In: *Condensed matter theories*. A. Fabrocini (Ed.). New York, Plenum Press. Vol. I, p. 377-383.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1991). Many body theory of electron-nucleus scattering: nuclear matter. In: *Modern topics in electron scattering*. B. Frois, I. Sick (Eds). Singapore, World Scientific. p. 115-120.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S., Miller, G.A., Pandharipande, V.R., Sick, I. (1991). Scattering of Ge V electrons by nuclear matter. *Phys. Rev. C*, 43 (6):2328-2342.

Chinitz, L., Bernheim, M., Capitani, G.P., Catarinella, A., Danel, J.F., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Iodice, M., Lakehal-Ayat, L., LeGoff, J.M., LeRose, J., Magnon, A., Marchand, C., Minehart, R., Morgenstern, J., Mougey, J., Nanda, S., Perdrisat, C., Powers, R., Punjabi, V., Saha, A., Ulmer, P., Vermin, P. (1991). Separation of the interference response function  $R_{ik}$  in the  $^{16}\text{O}(e, e'p)^{15}\text{N}$  reaction. *Phys. Rev. Lett.*, 67 (5): 568-571.

Ciofi Degli Atti, C. (1991). High energy electron scattering off hadronic systems. *Nucl. Phys. A*, 532: 217c-224c.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). Can nuclear binding explain the classical EMC effect? *Nucl. Phys. A*, 532: 241c-248c.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). Classical European-Muon-Collaboration effect from few-body systems to nuclear matter: can binding effects explain it? *Phys. Rev. C*, 44 (4): R1269-R1272.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). On the interpretation of semi-inclusive neutrino nucleus scattering. *Nucl. Phys. A*, 532: 235c-240c.

Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1991).  $\gamma$ -scaling analysis of quasi-elastic electron scattering and nucleon momentum distributions in few-body systems, complex nuclei, and nuclear matter. *Phys. Rev. C*, 43 (3): 1155-1176.

Ciofi Degli Atti, C., Simula, S., Frankfurt, L.L., Strikman, M.I. (1991). Two-nucleon correlations and the structure of the nucleon spectral function at high values of momentum and removal energy. *Phys. Rev. C*, 44 (1): R7-R11.

Del Giudice, P., Merlo Pich, E., Rizzolatti, G. (1991). Computational strategy in the premotor cortex of the monkey: a neural network model. In: *Biologically inspired physics*. Atti del NATO advanced research workshop. L. Peliti (Ed.). New York, Plenum Press. p. 269-278.

DELPHI\* Collaboration. (1991). Charged particle multiplicity distributions in  $Z^0$  hadronic decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, 50: 185-194

DELPHI Collaboration. (1991). Charged particle multiplicity distributions in restricted rapidity intervals in  $Z^0$  hadronic decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, 52: 271-281.

DELPHI Collaboration. (1991). The DELPHI detector at LEP. *Nucl. Instr. Methods Phys. Res. A*, 303: 233-276.

DELPHI Collaboration. (1991). Determination of  $Z^0$  resonance parameters and couplings from its hadronic and leptonic decays. *Nucl. Phys. B*, 367: 511-574.

\*Per l'Istituto Superiore di Sanità e INFN - Sezione Sanità: Baroncelli, A., Bosio, C., Graziani, E., Spiriti, E., Stanescu, C., Tortora, L., Vrba, V.

DELPHI Collaboration. (1991). Experimental study of the triple-gluon vertex. *Phys. Lett. B*, **255** (3): 466-476.

DELPHI Collaboration. (1991). A measurement of the lifetime of the tau lepton. *Phys. Lett. B*, **267**: 422-430.

DELPHI Collaboration. (1991). The reaction  $e^+ e^- \rightarrow \gamma\gamma(\gamma)$  at  $Z^0$  energies. *Phys. Lett. B*, **268**: 296-304.

DELPHI Collaboration. (1991). Search for excited charged leptons in  $Z^0$  decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, **53**: 41-49.

DELPHI Collaboration. (1991). Search for low mass Higgs bosons produced in  $Z^0$  decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, **51**: 25-35.

DELPHI Collaboration. (1991). A study of the reaction  $e^+ e^- \rightarrow \mu^+ \mu^-$  around the  $Z^0$  pole. *Phys. Lett. B*, **260** (1/2): 240-248.

Gozzi, D., Cignini, P.L., Petrucci, L., Tomellini, M., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Urciuoli, G.M. (1991). First results from a ten electrolytic cells experiment. In: *Anomalous nuclear effects in deuterium/solid systems*. Provo, Utah 1990. S.E. Jones, F. Scaramuzzi, D. Worledge (Eds). New York, American Institute of Physics. (AIP Conference Proceedings, 228). p. 481-493.

Gozzi, D., Cignini, P.L., Tomellini, M., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Urciuoli, G.M. (1991). Multicell experiments for searching time-related events in cold fusion. In: *The science of cold fusion. Proceedings of the II annual conference on cold fusion*. Como, June 29 - July 4, 1991. T. Bressani, E. Del Giudice, G. Preparata (Eds). Bologna, Società Italiana di Fisica (SIF). p. 21-47.

LADON Collaboration. (1991). Tagged photon beams obtained by laser Compton scattering of electron beams. In: *Proceedings of the workshop on future of nuclear physics in Europe with polarized electrons and photons*. Orsay (France), July 4-6, 1990. J.P. Didelez, G. Tamas (Eds). INFN, Laboratori Nazionali di Frascati. p. 149-166.

Marchand, C., Salmè, G., Simula, S. (1991). Quasi-elastic electron scattering and nucleon-nucleon correlations. *Nucl. Phys. A*, **532**: 301c-312c.

Martins, J.B., Moreira, E.L., Tavares, O.A.P., Vieira, J.L., Casano, L., D'Angelo, A., Schaerf, C., Terranova, M.L., Babusci, D., Girolami, B. (1991). Absolute photofission cross section of  $^{197}\text{Au}$ ,  $^{208}\text{Pb}$ ,  $^{209}\text{Bi}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{238}\text{U}$  and  $^{235}\text{U}$  nuclei by 69-MeV monochromatic and polarized photons. *Phys. Rev. C*, **44** (1): 354-364.

Matzeu, M. (1991). UV radiation and DNA: structural and conformational modifications. *Phys. Med.*, 7 (1): 3-9.

Mazzaschi, L., Levi Sandro, P., Zucchiatti, A., Anghinolfi, M., Babusci, D., Bianchi, N., Corvisiero, P., D'Angelo, A., De Sanctis, E., Gervino, G., Girolami, B., Lucherini, V., Mokeev, V., Muccifora, V., Picozza, P., Polli, E., Reolon, A.R., Ricco, G., Ripani, M., Rossi, P., Sansone, M., Schaerf, C., Taiuti, M. (1991). Simulation of particle interactions in BGO. *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. A*, 305: 391-394.

Pace, E., Salmè, G., West, G.B. (1991). Final state interaction in quasi-elastic electron scattering by nuclei and  $\gamma$  scaling. *Phys. Lett. B*, 273: 205-210.

Tabet, E., Tenenbaum, A. (1991). Nuclear effects in the collapsing lattice model for deuterated palladium: new results. In: *Anomalous nuclear effects in deuterium/solid systems*. Provo, Utah 1990. S.E. Jones, F. Scaramuzzi, D. Worledge (Eds). New York, American Institute of Physics. (AIP Conference Proceedings, 228). p. 867-883.

Tavares, O.A.P., Terranova, M.L., Casano, L., D'Angelo, A., Moricciani, D., Schaerf, C., Babusci, D., Girolami, B., Martins, J.B., Moreira, E.L., Vieira, J.L. (1991). Fission of complex nuclei induced by 52-MeV monochromatic and polarized photons. *Phys. Rev. C*, 44 (4): 1683-1686.

**PROGETTO FARMACI**

*Direttore:* Hanna MICHAŁEK



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

**Coordinatore:  
Hanna Michalek**

Le linee di ricerca afferenti al sottoprogetto hanno ulteriormente contribuito all'approfondimento delle conoscenze di alcuni modelli sperimentali utilizzati per studi sulle alterazioni fisiologiche e sulle variazioni della sensibilità ai farmaci nel corso dell'invecchiamento cerebrale.

La lesione del nucleo basale magnocellulare nel ratto con acido ibotenico provoca un'alterazione delle fibre muscolari nell'ippocampo (riduzione del numero di terminali sinaptici sui dendriti dei neuroni piramidali e mitocondri) e una riduzione del contenuto dello ione Zn nei terminali presinaptici delle fibre associative che provengono dagli interneuroni corticali.

Sono iniziati alcuni studi nel topo sulla efficacia della fisostigmina sui potenziali visivi evocati e sull'efficacia del GM1 nel ripristino delle frequenze  $\beta_1$  e  $\beta_2$  dopo traumi cranici.

In uno studio preliminare su ratti Sprague Dawley di tre mesi, è stato osservato che il trattamento ripetuto con DFP provoca una riduzione del "binding" della  $^3\text{H}$ -pirenzepina (legando dei recettori muscarinici tipo M1) a livello della neocorteccia a partire dalla 1<sup>a</sup> settimana di trattamento (-15%) con un massimo alla 2<sup>a</sup> settimana (-30%), associata ad una ridotta capacità del carbacolo di stimolare la formazione di inositolfosfato.

Nei ratti giovani la concentrazione delle forme globulari tetrameriche (G4) dell'enzima acetilcolinesterasi è maggiore rispetto alle forme monomeriche (G1), soprattutto nello striato, nella neocorteccia e nell'ippocampo. Nel corso dell'invecchiamento si osserva una riduzione della forma G4 (in particolare della frazione membranosa ma non di quella solubile) indicando un possibile danno delle terminazioni sinaptiche.

Nel corso dell'invecchiamento, è stata osservata una alterazione dell'incidenza degli andamenti elettroencefalografici di sincronizzazione e desincronizzazione tipici delle benzodiazepine (diazepam, flunitrazepam, zolpidem e alpidem). Inoltre, dopo trattamento ripetuto

per 5 giorni, la tolleranza all'effetto sedativo era accresciuta nei ratti dei ceppi WKY ed SHR, ma non nei BN.

*Pubblicazioni:*

Amenta, F., Bronzetti, E., Caporali, M.G., Ciriaco, E., Germanà, G.P., Niglio, T., Ricci, A., Scotti De Carolis, A. (1991). Nucleus basalis magnocellularis lesions impair mossy fiber system in rat hippocampus: a quantitative histochemical and ultrastructural study. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 12: 49-58.

Bisso, G.M., Briancesco, R., Michalek, H. (1991). Size and charge isomers of acetylcholinesterase in the cerebral cortex of young and aged rats. *Neurochem. Res.*, 16 (5): 571-575.

Bisso, G.M., Meneguz, A., Fortuna, S., Pintor, A., Michalek, H. (1991). Molecular forms of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase in brain regions of young and aged rats. *Brain Dysfunct.*, 4: 10-18.

Caporali, M.G., Bronzetti, E., Ciriaco, E., Niglio, T., Ricci, A., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1991). Changes in the intensity of sulfide staining in fronto-parietal cortex of the rat following nucleus basalis magnocellularis lesions: possible relevance to Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 13: 179-185.

Fortuna, S., Pintor, A., Michalek, H. (1991). Adaptive processes of the central and autonomic cholinergic neurotransmitter system: age-related differences. *Life Sci.*, 48 (8): 831-842.

Niglio, T., Caporali, M.G., Ricci, A., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1991). Quantitative histochemistry of right-left asymmetries in the density of sulfide-silver stainable fibres in the rat cerebral cortex. *Acta Histochem. Cytochem.*, 24 (3): 269-275.

**Sottoprogetto 2:**  
**Farmacologia previsionale**

**Coordinatore:**  
**Marino Massotti**

Le linee afferenti al sottoprogetto hanno contribuito allo studio dei meccanismi d'azione di farmaci oppioidi, ansiolitici, neurolettici, calcioantagonisti e corticosteroidi, nonché delle loro eventuali interazioni.

In una serie di studi sugli oppiacei ed ansiolitici nel ratto sono stati dimostrati il coinvolgimento dell'"area tempestas" nell'effetto analgesico degli oppioidi, la possibile attività di modulazione del sito di legame delle benzodiazepine localizzato nei mitocondri, nella comparsa della tolleranza all'effetto sedativo di tali composti, e il controllo da parte dell'ACTH sulla capacità del "Diazepam Binding Inhibitor" di attivare la steroidogenesi nei testicoli e nelle ghiandole surrenali.

Studi comportamentali ed EEGrafici hanno evidenziato l'interazione con il sistema dopaminergico del TRH, dei morfinani (levorfanolo, destrorfanolo, e destrometorfano), dei PCP/sigma agonisti (PCP, SKF 10047) ed NMDA antagonisti (AP5 ed acido 3-(+)-2-carbossipiperazin-4,1-fosfonico). Infine, è stato dimostrato che nella comparsa delle convulsioni da alte dosi di calcio-antagonisti è presente una componente inibitoria sull'attività dei canali del potassio.

Studi extracellulari su fettine isolate di ippocampo di ratto hanno evidenziato nel campo della neurofarmacologia dei farmaci oppioidi che gli effetti eccitatori-epilettiformi delle encefaline nell'area CA1 dipendono da una selettiva stimolazione dei recettori "mu" e che gli inibitori (tiorfano ed SCH 32615) delle enkefalinasi endogene, pur non influenzando intrinsecamente la trasmissione sinaptica basale, potenziano gli effetti dei "mu" agonisti, inoltre gli effetti depressivi sulla trasmissione sinaptica nell'area CA1 dei farmaci kappa-agonisti (U 54,494 A) e dei morfinani (destrometorfano, destrorfanolo e levorfanolo) presentano una componente calcio-dipendente. Nel campo della neurofarmacologia dei calcio-antagonisti è stato dimostrato che gli antibiotici aminoglicosidici (neomicina e streptomina) deprimono come la omega-conotossina

GVIA la trasmissione sinaptica e la LTP nell'area CA1 con un meccanismo calcio-dipendente e che alcuni calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem e CdC12) e gli ioni calcio stessi presentano un ruolo nel controllo dei circuiti inibitori ippocampali, come evidenziato dalla influenza sulla inibizione neuronale da stimoli appaiati. Infine è stata confermata la possibile interazione fra sistema purinergico e flussi transneuronal di potassio.

E' stato dimostrato un antagonismo tra effetti analgesici, ipercinetici e convulsivanti degli oppioidi e corticosteroidi.

Gli studi su vene safene umane isolate hanno mostrato una minore attività endolesiva della trinitrina rispetto a verapamil e papaverina. Nel preparato cuore-polmone di cavia sono stati ipotizzati due distinti meccanismi d'azione del PAF nell'indurre broncospasmo (non sensibile alla indometacina) ed ipertensione polmonare (inibita dalla indometacina). Infine, nel ratto non anestetizzato è stato dimostrato che la simpaticectomia chimica (con 6-OHDA) inibisce l'effetto tachicardizzante ed ipertensivo della nicotina.

*Pubblicazioni:*

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1991). Dexamethasone induces biphasic effect on morphine hypermotility in mice: a dose-related phenomenon. *Life Sci.*, 49: 1411-1418.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Stati, T., Chiavarelli, R., Cassese, M., Del Basso, P. (1991). Effetti delle soluzioni cardioplegiche e dei loro componenti sulla reattività *in vitro* delle vene safene. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 13: 191-202.

D'Amore, A., Lorenzini, P., Massotti, M. (1991). Antinociceptive action of opiates and opioid peptides after unilateral microinjection into *area tempestas* in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259 (3): 1308-1315.

D'Amore, A., Pieretti, S., Chiarotti, F., Loizzo, A. (1991). Chronic treatment with MIF-1 prevents the painful stimuli threshold elevation induced by neonatal handling in mice. *Peptides*, 12: 1291-1294.

Frank, C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1991). Effects of calcium and potassium extracellular ionic concentration changes on the hippocampal CA1 activity of purinergic drugs. *Gen. Pharmacol.*, 22 (2): 237-241.

Frank, C., Zeng, Y.C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1991). Aminoglycoside antibiotics affect hippocampal LTP: a comparative study with the N-type calcium antagonist omega-conotoxin-GVIA. *Life Sci.*, 48 (16): 1575-1583.

Macchiarelli, G., Chiavarelli, R., Vizza, E., Chiavarelli, M., Macchiarelli, A., Micozzi, P., Fabi, F., Del Basso, P. (1991). "Harvesting" della vena safena per il "by-pass" aorto-coronarico. Studio di farmaci vasodilatatori sull'ultrastruttura dell'endotelio di vene safene umane. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 13: 349-353.

Massotti, M., Schlichting, J.L., Antonacci, M.D., Giusti, P., Memo, M., Costa, E., Guidotti, A. (1991).  $\gamma$ -Aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor heterogeneity in rat central nervous system: studies with clonazepam and other benzodiazepine ligands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 256 (3): 1154-1160.

Massotti, M., Slobodyansky, E., Konkel, D., Costa, E., Guidotti, A. (1991). Regulation of diazepam binding inhibitor in rat adrenal gland by adrenocorticotropin. *Endocrinology*, 129 (2): 591-596.

Pieretti, S., Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Sorrentino, L. (1991). The interaction of peripherally and centrally administered dexamethasone and RU 38486 on morphine analgesia in mice. *Gen. Pharmacol.*, 22: 929-933.

Pieretti, S., D'Amore, A., Loizzo, A. (1991). Long-term changes induced by developmental handling on pain threshold: effects of morphine and naloxone. *Behav. Neurosci.*, 105: 215-218.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1991). Akinesia due to catecholamine depletion in mice is prevented by caffeine. Further evidence for an involvement of adenosinergic system in the control of motility. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43: 280-281.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1991). Interactions between dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors in the model of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced behaviour in rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, 201: 11-16.

Popoli, P., Pèzzola, A., Sagratella, S., Zeng, Y.C., Scotti De Carolis, A. (1991). Cromakalim (BRL 34915) counteracts the epileptiform activity elicited by diltiazem and verapamil in rats. *Br. J. Pharmacol.*, **104**: 907-913.

Proietti, M.L., Sagratella, S., Frank, C., Trampus, M., Scotti De Carolis, A. (1991). An *in vitro* study on the hippocampal electrophysiological properties of enkephalinase inhibitors in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**: 119-121.

Proietti, M.L., Scotti De Carolis, A., Frank, C., Zeng, Y.C., Sagratella, S. (1991). *In vitro* depressant effects of U-54494A, an anticonvulsant related to kappa opioids, in the hippocampus. *Neuropharmacology*, **30** (6): 637-642.

Sagratella, S., Proietti, M.L., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1991). Effects of some calcium antagonists and of calcium concentration changes on CA1 paired pulse inhibition in rat hippocampal slices. *Gen. Pharmacol.*, **22** (2): 227-230.

Sagratella, S., Scotti De Carolis, A., Pèzzola, A., Popoli, P. (1991). Behavioural and electroencephalographic interactions between haloperidol and PCP/sigma ligands in the rat. *Psychopharmacology*, **105**: 485-491.

Sagratella, S., Zeng, Y.C., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1991). Diversified electrophysiological properties of morphinan drugs in rats. *Gen. Pharmacol.*, **22** (2): 231-236.

Scotti De Carolis, A., Popoli, P., Pèzzola, A., Sagratella, S. (1991). Differential effects of morphinan drugs on haloperidol-induced catalepsy in rats: a comparative study with an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thé.*, **310** (1/2): 132-141.

Scotti De Carolis, A., Sagratella, S., Frank, C., Trampus, M., Proietti, M.L. (1991). An *in vitro* study on the hippocampal epileptogenic properties of enkephalins and enkephalinase inhibitors in rats. *Gen. Pharmacol.*, **22** (4): 651-657.

**Sottoprogetto 3:**  
**Struttura, attività dei farmaci**

**Coordinatore:**  
**Maurizio Cignitti**

Sono progrediti gli studi tendenti a simulare l'interazione tra farmaco e sito recettoriale cationico. In particolare, da uno studio degli spettri di assorbimento elettronici del mebendazolo, un farmaco antelmintico ad ampio spettro, sono emerse le seguenti indicazioni: 1) i siti molecolari responsabili del carattere acido-base del mebendazolo sono localizzati nell'anello imidazolico; 2) il più basso stato eccitato singoletto ha un carattere  ${}^1(n, \pi^*)$ .

Per quanto riguarda gli studi sulla sintesi di composti ad attività psicotropa, sono stati risolti i racemati della 2,3 e 3-metil-fenciclidina e sono stati isolati gli antipodi ottici di alcuni narcotici butirrofenonici. Nel campo degli anticolinesterasici è stata portata a termine la sintesi delle pirazoloquinoline ed è iniziata la preparazione di derivati correlati alla tacrina a struttura tetraidroacridinica e tetraidrochinolinica.

E' stata inoltre ultimata la sintesi dei composti 6-fluorurati degli esteri 2-idrossi-etilico e 2,3-diidrossipropilico dell'acido  $\beta$ -carboline-3-carbossilico, i quali insieme ai loro analoghi fluorurati del  $\beta$ -CCM e del  $\beta$ -CCE saranno oggetto di pubblicazione con i risultati delle determinazioni delle  $IC_{50}$  e delle concentrazioni nel plasma e nel cervello di ratti dopo 1 ora dalla somministrazione per via orale.

Sono state studiate mediante risonanza magnetica nucleare di  ${}^{13}C$  e  ${}^1H$  le proprietà di moto delle  $\beta$ -carboline sintetizzate, particolarmente importanti nello studio delle interazioni con modelli di membrane e di siti recettoriali.

**Pubblicazioni:**

Cignitti, M., Soccorsi, L., Cotta Ramusino, M., Pagnozzi, G. (1991). On the electronic absorption spectra of mebendazole in various solvents. *Gazz. Chim. Ital.*, **121**: 441-443.

Gatta, F., Pomponi, M., Marta, M. (1991). Synthesis of 7,8-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5-ones and related derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**: 1301-1307.

Iorio, M.A., Frigeni, V., Bowman, E.R., Harris, L.S., May, E.L., Aceto, M. D. (1991). Common stereospecificity of opioid and dopamine for *N*-butyrophenone prodine-like compounds. *J. Med. Chem.*, **34** (1): 194-197.

Iorio, M.A., Tomassini, L., Mattson, M.V., George, C., Jacobson, A. E. (1991). Synthesis, stereochemistry and biological activity of the 1-(1-phenyl-2-methylcyclohexyl) piperidines and the 1-(1-phenyl-4-methylcyclohexyl)piperidines. Absolute configuration of the potent *trans*-(-)-1-(1-phenyl-2-methylcyclohexyl) piperidine. *J. Med. Chem.*, **34** (8): 2615-2623.

**Sottoprogetto 4:**  
**Qualità, efficacia e sicurezza**  
**d'impiego dei farmaci**

**Coordinatore:**  
**Elena Ciranni Signoretti**

Nell'ambito delle ricerche di biofarmaceutica sono proseguiti gli studi finalizzati alla ottimizzazione dell'attività farmacologica del medicamento e alla bioequivalenza di equivalenti farmaceutici. Gli studi hanno evidenziato alcune anomalie nel comportamento di formulazioni simili e, in alcuni casi, una produzione non uniforme. Tali ricerche, applicate alle forme farmaceutiche orali a rilascio modificato, hanno fornito elementi utili alla definizione, in sede CEE, di apposite linee guida per questo tipo di formulazioni.

Gli studi inerenti la qualità dell'ossigeno liquido, utilizzato per la ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, hanno consentito di quantificare il fenomeno di accumulo delle impurezze che si verifica durante l'utilizzazione delle apparecchiature usate nel corso di tale terapia.

Per quanto concerne lo studio di metodologie di analisi farmaceutica, si sottolineano i risultati ottenuti con l'impiego della spettrometria U.V. in derivata, della spettrofluorimetria, della spettroscopia <sup>1</sup>H NMR e della cromatografia HPLC nell'analisi di antibatterici, antitumorali, lassativi ed antinfiammatori, mirata essenzialmente alla definizione della loro qualità e alla individuazione e dosaggio delle relative impurezze. L'applicazione di fasi stazionarie chirali in HPLC ha consentito la separazione di antipodi ottici di alcuni prodotti ad azione  $\beta$ -bloccante. Il proseguimento degli studi inerenti l'analisi simultanea di carbonio, idrogeno e azoto ha permesso una valutazione della precisione dei metodi utilizzati, anche mediante l'impiego delle più moderne strumentazioni.

Infine, le ricerche mirate alla definizione dei limiti del contenuto di alluminio nelle soluzioni a largo volume hanno evidenziato la presenza di elevate concentrazioni di questo elemento in soluzioni di calcio glocunato e di albumina umana.

**Pubblicazioni:**

Betto, P., Ciranni Signoretti, E., Di Fava, R. (1991). Determination of cimetidine and related impurities in pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 586: 149-152.

Cavina, G., Alimenti, R., Gallinella, B., Porrà, R., Valvo, L. (1991). Progressi nelle tecniche separative cromatografiche per la ricerca e valutazione di impurezze nei farmaci. *Boll. Chim. Farm.*, **130** (1): 3-13.

Ciranni Signoretti, E. (1991). Forme farmaceutiche a rilascio modificato. Definizioni e saggio di dissoluzione. *Acta Technol. Legis Med.*, **2** (1): 29-34.

Ciranni Signoretti, E., Betto, P., De Sena, C., Alimonti, S. (1991). Comparative technological characteristics of commercial cimetidine tablets. *Acta Technol. Legis Med.*, **2** (2): 95-102.

Ciranni Signoretti, E., Salvini, R., Seghieri, G. (1991). Liquid oxygen contaminants. Increase in concentration during use in domiciliary liquid oxygen medical systems. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **16**: 367-375.

Farina, A. (1991). Il problema della contaminazione da alluminio e da altri metalli nelle soluzioni L.V. e per dialisi. *Pro Pharmacopoea*, **3** (4): 6-8.

Farina, A., Abballe, F., Doldo, A., Quaglia, M.G. (1991). Spectrofluorimetric assay of temafloxacin in pharmaceutical formulations and in serum. *Spectrosc. Lett.*, **24** (9): 1219-1228.

Farina, A., Iorio, M.A., Doldo, A. (1991). The determination of citrate and tartrate in pharmaceutical formulations by PMR spectroscopy. *Spectrosc. Lett.*, **24** (2): 185-192.

Farina, A., Piergallini, R., Doldo, A., Salsano, E.P., Abballe, F. (1991). The determination of C-H-N by an automated elemental analyzer. *Microchem. J.*, **43**: 181-190.

Farina, A., Quaglia, M.G., Bossù, E., Melchiorre, P. (1991). Analysis of iododoxorubicin and its major impurity. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **9** (10/12): 1165-1168.

Gasparini, F., Misiti, D., Villani, C., La Torre, F. (1991). Chromatographic resolution of 1,2-amino alcohols on a chiral stationary phase containing N-N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-trans-1,2-diaminocyclohexane. Theoretical and practical aspects. *J. Chromatogr.*, **539**: 25-36.

Quaglia, M.G., Bossù, E., Melchiorre, P., Farina, A., Salvatori, A. (1991). Application of fourth-derivative UV-spectrophotometry to pharmaceutical compounds: simultaneous determination of a new synthetic fluoroquinolone and its main impurity. *Il Farmaco*, **46** (7/8): 979-985.

**Sottoprogetto 5:  
Abuso di droga  
e tossicodipendenze**

**Coordinatore:  
Ustik Avico**

Le ricerche intraprese hanno sviluppato temi relativi alle sostanze stupefacenti e all'alcool sotto il profilo diagnostico, biochimico-clinico, immunomodulatore, epidemiologico.

Le ricerche sono state caratterizzate da una spiccata finalizzazione per una adeguata utilizzazione dei risultati attraverso il loro trasferimento sul campo.

a) *Ricerche con carattere diagnostico.* Alcuni enzimi mitocondriali (AST sierica) possono svolgere la funzione di markers di misuso alcoolico; altri parametri biochimico-clinici (CHOm; Ca citosolico) sono idonei per l'effettuazione di diagnosi differenziate tra epatopatie di varia eziologia.

b) *Ricerche con carattere biochimico-clinico.* 1) Le concentrazioni ematiche del farmaco e del metabolita (6-beta-naltrexolo) in tossicodipendenti in trattamento con naltrexone presentano ampia variabilità individuale, che non consente distinzioni tra inizio trattamento e trattamento protratto e conseguentemente rende difficile l'individuazione di uno schema patologico di massima. 2) Varie tecniche metodologico-strumentali per la rilevazione del tasso alcolemico in soggetti alla guida di veicoli e in soggetti forti assuntori sono risultate confrontabili tra loro sulla base della affidabilità ed efficienza complessive. 3) Il livello sierico di cotinina, determinata mediante HPLC, è risultato idoneo a quantizzare l'assunzione di fumo di tabacco nei fumatori.

c) *Ricerche sull'attività immunomodulatrice di sostanze psicotrope.* Il trattamento con un oppiaceo come la morfina produce un effetto inibitorio dose-dipendente (40-93%) sulla produzione di DMPO-OH; per contro il trattamento con un oppioide come il metadone non modifica significativamente la produzione spontanea o indotta di DMPO-OH.

d) *Ricerche a carattere epidemiologico.* Alcuni indicatori di nuova introduzione (tassi di mortalità; tassi di morbilità droga-correlata) consentono meglio dei dati grezzi

di rappresentare il reale andamento dei decessi correlati con l'abuso di droga e della morbilità AIDS correlata all'uso di droga.

Il sistema di servizi pubblici operante per le tossicodipendenze è in gran parte idoneo ad affrontare il problema dell'abuso di prodotti alcolici (oltre 8.000 forti consumatori di alcool sono già trattati dai SERT).

*Pubblicazioni:*

Avico, U., Castrogiovanni, P., Dell'Utri, A., Maremmani, I., Meloni, D., Manconi, P.E., Zolesi, O., Tagliamonte, A. (1991). A treatment model to heroin addicts in Italy. In: *Drug addiction and AIDS*. N. Loimer, R. Schmid, A. Springer (Eds). Wien, Springer Verlag. p. 412-425.

Avico, U., Macchia, T., Dell'Utri, A., Gentili, S., Guiducci, M., Mancinelli, R. (1991). La nuova normativa sulle tossicodipendenze: elementi innovativi e corrispondenti modifiche tecniche e strutturali. *Il Nuovo Bollettino di Farmacologia Clinica*, (5/6): 281-286.

Avico, U., Macchia, T., Dell'Utri, A., Mancinelli, R., Gentili, S., Guiducci, M., Simeoni, M.T. (1991). *La determinazione delle droghe d'abuso. Problematiche procedurali, analitiche e di interpretazione*. Brescia, CLAS International. 70 p.

Macchia, T., Avico, U., Mancinelli, R., Dell'Utri, A., Guiducci, M., Gentili, S. (1991). Tecniche epidemiologiche e diffusione della cocaina. *Il Nuovo Bollettino di Farmacologia Clinica*, (5/6): 287-298.

Macchia, T., Mancinelli, R., Attard Barbini, D., Taggi, F., Avico, U., Cantafora, A. (1991). Determination of membrane cholesterol in normal and pathological red blood cells. *Clin. Chim. Acta*, 199: 59-68.

Macchia, T., Mancinelli, R., Dell'Utri, A., Gentili, S., Guiducci, M., Simeoni, M.T., Avico, U., Maggio, A., Gesumundo, C., Merli, F., Cotichini, R., Fondi, G., De Martino, A., Dominici, R., Taggi, F. (1991). Quantificazione dell'alcolemia per studi epidemiologici nella prevenzione degli incidenti stradali. *Bollettino Collegio Medici Italiani dei Trasporti*, 12 (2): 5-19.

Pacifici, R., Dondero, F., Giovenco, P., Pichini, S., Zuccaro, P. (1991). A highly sensitive chemiluminescent assay for glycerylphosphorylcholine in human seminal plasma. *Clin. Biochem.*, 24: 483-486.

Pacifici, R., Paris, L., Di Carlo, S., Pichini, S., Zuccaro, P. (1991). Immunological aspects of carbamazepine treatment in epileptic patients. *Epilepsia*, 32 (1): 122-127.

Pichini, S., Altieri, I., Pacifici, R., Rosa, M., Zuccaro, P. (1991). Elimination of caffeine interference in high-performance liquid chromatographic determination of cotinine in human plasma. *J. Chromatogr.*, 568 (1): 267-269.

Pini, L.A., Ferretti, C., Trenti, T., Ferrari, A., Sternieri, E. (1991). Effects of long-term treatment with naltrexone on hepatic enzyme activity. *Drug Metab. Drug Interact.*, 9 (2): 161-174.

**Sottoprogetto 6:  
Sviluppo di farmaci  
per malattie orfane  
e tropicali della medicina  
tradizionale e per sintesi**

**Coordinatore:  
Corrado Galeffi**

**Pubblicazioni:**

Sono stati isolati dalla *Curculigo recurvata* dello Zaire due nuovi norlignani diastereoisomeri, curcuriligina e isocurculigina, del tipo dell'ipoxoside e nyasoside brevettati come citotossici isolati da altre *Hypoxidaceae*.

L'attività tossica degli ortoquinoni sesquiterpenici isolati dalla *Mansonia altissima* (Africa occidentale) sulla *Crithidia fasciculata* (Tripanosomidi) è stata correlata alla produzione di anioni superossido.

Dalla *Aristolochia cymbifera* del Brasile è stato isolato un nuovo clerodanditerpene, l'acido epi-populifolico.

E' all'esame l'attività antiechinococcotica su topi infettati con *Hymenolepis nana* del metil-5-(2,5-di-metossi-benzoil)-<sup>1</sup>H-benzimidazolo-2-il-carbammato, metil-(6-amino(<sup>9</sup>H-purin-8-il)-carbammato e metil-5-(2,5-dioxobenzoil)-<sup>1</sup>H-benzimidazol-2-il-carbammato al confronto con mebendazolo.

E' stata studiata l'attività sulla *Leishmania infantum* di derivati dell'amminopurinolo sostituiti nelle posizioni 1 e 3 dal pirazolo con catene diidrossialchiliche.

Betto, P., Giambenedetti, M., Ferretti, R., Settimj, G., Gargiulo, M., Lorenzini, R. (1991). Application of a high-performance liquid chromatography coulometric method for the estimation of mebendazole and its metabolites in human sera. *J. Chromatogr.*, 563: 115-123.

Chifundera, K., Messana, I., Galeffi, C., De Vicente, Y. (1991). Research on African medicinal plants. XXV. The (1R, 2S) absolute configuration of nyasicoside. Its occurrence in *Curculigo recurvata*. *Tetrahedron*, 47 (25): 4369-4374.

Galeffi, C. (1991). I farmaci orfani. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 341-343.

Galeffi, C. (1991). La Farmacopea Europea tra riferimento di qualità ed aggiornamento. *Pro Pharmacopoea*, 3 (1): 42-43.

Gatta, F., Gradoni, L., Lupardini, E., Gramiccia, M., Orsini, S. (1991). Synthesis and antileishmanial activity of some 1- or 2-(dihydroxyalkyl) and 3-(dihydroxyalkoxy) pyrazolo (3,4-d) pyrimidines. *Il Farmaco*, 46: 75-84.

Marini-Bettolo, G.B., Galeffi, C., Multari, G., Palazzino, G., Messina, I. (1991). Research on African medicinal plants. XXVII. Interjectin, a derivative of nyasicoside from *Hypoxis interjecta* and *Hypoxis multiceps*. *Tetrahedron*, 47 (33): 6717-6724.

Rasoanaivo, P., Galeffi, C., De Vicente, Y., Nicoletti, M. (1991). Malagashine and malagashanine, two alkaloids of *Strychnos mostueoides* Leeuwenb. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 22 (1): 32-34.

Rasoanaivo, P., Galeffi, C., Multari, G., Nicoletti, M. (1991). 7-Caffeoylloganin: an iridoid glucoside from *Cassinopsis madagascariensis*. *Planta Med.*, 57: 486-487.

Sibanda, S., Nyandat, E., Galeffi, C., Nicoletti, M. (1991). The co-occurrence of hypoxoside and nyasoside in *Hypoxis obtusa* Burch.-complex. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 22 (1): 37-38.

**Sottoprogetto 7:  
Farmacocinetica**

**Coordinatore:  
Piergiorgio Zuccaro**

Sono proseguite le ricerche inerenti il monitoraggio terapeutico e lo studio dei meccanismi di azione della L-Dopa.

Si è visto che l'armina, composto appartenente al gruppo delle beta-carboline, somministrato in conigli e ratti, è in grado di indurre tremori che vengono antagonizzati nel coniglio, ma non nel ratto, dalla somministrazione di L-Dopa.

Nell'uomo si è ulteriormente approfondito lo studio concernente l'infusione intradiguno della forma esterificata della L-Dopa, L-Dopa Metilestere (L-Dopa Me), per la quale l'infusione sottocutanea è impraticabile a causa dell'elevata osmolarità della soluzione.

I risultati hanno dimostrato come l'infusione intradiguno di L-Dopa Metilestere insieme alla Carbidopa orale consente una riduzione statisticamente significativa della fase "off" se confrontata con la somministrazione orale.

Per valutare la biodisponibilità del naltrexone è stato messo a punto un metodo in cromatografia liquida che consente la contemporanea determinazione del farmaco e del suo principale metabolita 6-B naltrexolo.

In uno studio sulla 6-mercaptopurina si è visto che la dose calcolata in base alla superficie corporea dei bambini ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) affetti da leucemia linfoblastica acuta può non essere adeguata. Infatti sono state trovate forti variazioni dei parametri farmacocinetici esaminati in soggetti che avevano lo stesso dosaggio ma diversa crescita percentile.

Sono previste in futuro utili sinergie fra le linee di ricerca negli studi su modelli animali e sull'uomo con metodiche che presentano caratteristiche di sensibilità e specificità molto elevate.

**Pubblicazioni:**

Biondi, P.A., Guidotti, L., Montana, M., Manca, F., Brambilla, G., Lucarelli, C. (1991). A derivatization procedure suitable for HPLC analysis of clenbuterol. *J. Chromatogr. Sci.*, 29: 190-193.

Borgia, M.C., Borgia, C., Betto, P., Partemi, I., Giganti, M.G., Verna, R. (1991). Early detection of the catecholamine-induced sodium, potassium pump-dependent genesis of the arrhythmias in acute myocardial infarction. *Curr. Ther. Res.*, 49: 823-831.

Lucarelli, C., Betto, P., Ricciarello, G., Grossi, G. (1991). High-performance liquid chromatographic determination of L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine (-methyldopa) in human urine and plasma. *J. Chromatogr.*, 541: 285-296.

Paris, L., Giardina, M., Pacifici, R., Pichini, S., Zuccaro, P., Sideri, G. (1991). Epileptic patients refractory to drug therapy. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 12: 447-451.

Pichini, S., Altieri, I., Pacifici, R., Rosa, M., Zuccaro, P. (1991). Elimination of caffeine interference in high performance liquid chromatographic determination of cotinine in human plasma. *J. Chromatogr.*, 568 (1): 267-269.

Quaranta, M., Coviello, M., Donadeo, A., Rella, C., Lorusso, V., Micelli, G., Lucarelli, C. (1991). Measurement of the ovarian cancer-associated antigen CA 125 in monitoring tumor burden and response to chemotherapy. *Tumori*, 77: 167-169.

Ruggieri, S., Stocchi, F., Baronti, F., Viselli, F., Horowski, R., Lucarelli, C., Agnoli, A. (1991). Antagonist effect of Terguride in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 14 (5): 450-456.

Segatti, M.P., Nisi, G., Grossi, F., Mangiarotti, M., Lucarelli, C. (1991). Rapid and simple high-performance liquid chromatographic determination of tricyclic antidepressants for routine and emergency serum analysis. *J. Chromatogr.*, 536: 319-325.

Stocchi, F., Ruggieri, S., Bramante, L., Monge, A., Viselli, F., Lucarelli, C., Agnoli, A. (1991). Subcutaneous continuous infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: apomorphine and lisuride. In: *International Berlin workshop on Parkinson's disease. How to proceed today in treatment. From basic research and early diagnostic to long-term treatment*. Berlin, January 30 - February 1, 1991. U.K. Rinne, T. Nagatsu, R. Horowski (Eds). Bussum (The Netherlands), Medicon Europe B.V. p. 296-306.

Tosti-Croce, C., Lucarelli, C., Betto, P., Floridi, A., Rinaldi, R., Salvati, A., Taggi, F., Siarra, F. (1991). Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. *Physiol. Behav.*, 49: 685-690.

Zuccaro, P., Altieri, I., Betto, P., Pacifici, R., Ricciarello, G., Pini, L.A., Sternieri, E., Pichini, S. (1991). Determination of naltrexone and 6B-naltrexol in plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric detection. *J. Chromatogr.*, 567: 485-490.

Zuccaro, P., Guandalini, S., Pacifici, R., Pichini, S., Di Martino, L., Guiducci, M., Giuliano, M., Di Tullio, M.T., Pettoello Mantovani, M. (1991). Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ther. Drug Monitoring*, 13: 37-41.

Zuccaro, P., Pacifici, R., Altieri, I., Pichini, S., Paris, L., Biondi, M., Caredda, M., Brugnoli, R., Pancheri, P. (1991). Therapeutic monitoring of tricyclic antidepressants. Part. I: compliance and analytical issues. *New Trends Exp. Clin. Psychiatr.*, 7 (1): 37-47.

**PROGETTO PATOLOGIA INFETTIVA**

*Direttore:* Gianfranco DONELLI



**Sottoprogetto 1:**  
**Biologia e genetica molecolare**

**Coordinatore:**  
**Giovanni Battista Rossi**

Sono state caratterizzate le mutazioni e la loro influenza sul ciclo dell'HIV, solo per i geni per i fattori di trascrizione, per l'importanza che questi fattori rivestono per l'espressione dei geni virali. In particolare, per il gene Tat, il cui prodotto proteico ha la proprietà di dimerizzare *in vitro*, si vuole ricercare se la proteina Tat ha la capacità di dimerizzare *in vivo* e quali mutazioni ne inibiscono la dimerizzazione e di conseguenza la funzione.

E' stata conclusa quella parte del programma che riguarda lo studio delle proteine di superficie pre-S dell'HBV (virus dell'epatite B). Si è visto che la presenza di antigeni pre-S nel siero di soggetti HBeAg o anti-HBe positivi correlava con la replicazione virale. E' cominciata poi una ricerca sul ruolo della proteina X dell'HBV che presenta, come è noto, un effetto transattivante sulla trascrizione dell'HIV. Sono stati studiati i DNA estratti dai linfociti di tossicodipendenti infettati da HBV e HIV.

Il principale risultato ottenuto nello studio del genoma del Plasmodio nel corso del 1991 è stata l'identificazione di un elemento mobile in *P. berghei*.

Sono stati studiati i seguenti argomenti: 1) tossicità neuronale acuta della proteina gp120: una valutazione statistica dei dati è in corso; 2) interazioni tra gp120 e recettori beta-adrenergici gliali: la gp120 sembra comportarsi come agonista parziale a livello di questi recettori; 3) infezioni con HIV di astrociti embrionali umani: è stata ottenuta evidenza preliminare che tali cellule possono essere infettate in maniera produttiva da HIV.

E' terminata la fase preliminare di studio della immunogenicità e dell'attività protettiva della ribonucleoproteina (RNP) del virus della rabbia, che prevedeva l'impiego in animali da laboratorio e successivamente nelle scimmie della sola nucleoproteina (N) del virus. Sono stati ottenuti alcuni risultati positivi, preliminari, in animali da laboratorio.

Sono stati pubblicati i dati relativi all'aumento di espressione di laminina riscontrato nella membrana basale del

capillare cerebrale in corso di AIDS. E' stata inoltre studiata la localizzazione a livello ultrastrutturale del precursore dell'amiloide A (AAP) nel tessuto cerebrale dei soggetti con AIDS.

Si è proseguita la caratterizzazione dei ceppi più rappresentativi di virus Toscana isolati da differenti ospiti. Studi con anticorpi monoclonali diretti contro la nucleoproteina del ceppo prototipo hanno mostrato che gli isolati dall'uomo hanno un simile pattern antigenico, che differisce dal ceppo prototipo, isolato dai flebotomi, dal ceppo isolato dal pipistrello e da altri ceppi isolati da vettori.

E' stato proseguito lo studio antigenico e molecolare di stipiti influenzali isolati negli allevamenti suinicoli della Pianura Padana. La caratterizzazione sierologica e biochimica di un gruppo di 63 virus di sottotipo A/H1N1 ha evidenziato la cocircolazione di 2 distinte sottopopolazioni virali, che presentano strette omologie antigeniche con virus influenzali, rispettivamente, di tipo umano ed aviario.

Il modello sperimentale utilizzato per lo studio dei meccanismi coinvolti nella replicazione dei virus ad RNA è il virus Toscana (*Phlebovirus*, *Bunyaviridae*), il cui genoma è costituito da tre segmenti (L, M, S) di RNA di polarità negativa.

Sono state studiate cellule Vero persistentemente infettate con il virus Toscana (Vero-TOS) che sono resistenti alla superinfezione sia con il virus omologo che con alcuni virus appartenenti allo stesso genere (*Phlebovirus*, famiglia *Bunyaviridae*) ma a sottogruppi diversi.

Sono stati studiati alcuni aspetti di un clone cellulare (F12) infettato da una variante di HIV, ma non produttore di particelle virali e resistente alla superinfezione omologa. In particolare: a) si è studiato a quale stadio del ciclo virale si verifici l'interferenza virale omologa osservata; b) si è studiato se fosse possibile riprodurre in altre linee cellulari CD4+ l'interferenza virale omologa presente nelle cellule F12, previa introduzione del genoma clonato HIV/F12; c) per localizzare i determinanti genetici responsabili delle

caratteristiche di F12, si è proceduto alla costruzione di cloni molecolari chimerici, sostituendo porzioni del genoma del clone molecolare infettante HIV-1/pNL4-3 con porzioni corrispondenti del genoma di F12.

*Pubblcazioni:*

Alano, P. (1991). Plasmodium sexual stage antigens. *Parasitol. Today*, 7 (8): 199-203.

Cusi, M.G., Valensin, P.E., Tollis, M., Bracci, L., Petreni, S., Soldani, P. (1991). Binding properties of monoclonal antibodies to rabies virus. *Microbiologica*, 14: 205-211.

Donatelli, I., Campitelli, L., Castrucci, M.R., Ruggieri, A., Sidoli, L., Oxford, J.S. (1991). Detection of two antigenic subpopulations of A (H1N1) influenza viruses from pigs: antigenic drift or interspecies transmission? *J. Med. Virol.*, 34: 248-257.

Donatelli, I., Castrucci, M.R., Campitelli, L., Ruggieri, A., Sidoli, L., Buonavoglia, C. (1991). First recovery of A/Equine/Fontainebleau/1/79 influenza viruses in Italy. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 14 (4): 315-323.

Federico, M., Maggiorella, M.T., Sulli, N., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Rossi, G.B., Verani, P. (1991). Metabolic and structural effects of HIV infection in human peripheral blood mononuclear cells can be monitored with <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *J. AIDS*, 4 (11): 1073-1081.

Frontali, C. (1991). Unspoken fears. *Nature*, 353: 496.

Frontali, C., Pizzi, E. (1991). Conservation and divergence of repeated structures in *Plasmodium* genomes: the molecular drift. *Acta Leiden.*, 60 (1): 69-81.

Frontali, C., Walliker, D., Mons, B. (1991). Genome organization and genetics of *Plasmodium*. *Acta Leiden.*, 60 (1): 13-17.

Garbuglia, A.R., Delfini, C., Alfani, E., Manzin, A., Clementi, M., Taliani, G., Carloni, G., Budkowska, A. (1991). PCR detection of HBV replication in anti-HBeAg chronic carriers with pre-S antigenemia. In: *PCR topics. Usage of polymerase chain reaction in genetic and infectious diseases*. A. Rolfs, H.C. Schumacher, P. Marx (Eds). Berlin, Springer Verlag. p. 181-185.

Garbuglia, A.R., Manzin, A., Budkowska, A., Taliani, G., Clementi, M., Delfini, C., Carloni, G. (1991). Levels of pre-S antigens and HBV DNA in sera from high and low viremic HBV carriers. *J. Med. Virol.*, 35: 273-282.

Giorgi, C., Accardi, L., Nicoletti, L., Gro, M.C., Takehara, K., Hilditch, C., Morikawa, S., Bishop, D.H.L. (1991). Sequences and coding strategies of the SRNAs of Toscana and Rift Valley fever viruses compared to those of Punta Toro, Sicilian sandfly fever and Uukuniemi viruses. *Virology*, 180: 738-753.

Gorman, O.T., Bean, W.J., Kawaoka, Y., Donatelli, I., Guo, Y., Webster, R.G. (1991). Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *J. Virol.*, 65 (7): 3704-3714.

Grassi, F., Meneveri, R., Gullberg, M., Lopalco, L., Rossi, G.B., Lanza, P., De Santis, C., Brattsand, G., Buttò, S., Ginelli, E., Beretta, A., Siccardi, A.G. (1991). Human immunodeficiency virus type 1 gp120 mimics a hidden monomorphic epitope borne by class I major histocompatibility complex heavy chains. *J. Exp. Med.*, 174: 53-62.

Luciani, A.M., Rosi, A., Maggiorella, M.T., Federico, M., Sulli, N., Verani, P., Rossi, G.B., Viti, V., Guidoni, L. (1991). Interaction of HIV-1 with susceptible lymphoblastoid cells: <sup>1</sup>HNMR studies. *FEBS Lett.*, 285 (1): 11-16.

Nicoletti, L., Verani, P., Caciolli, S., Ciufolini, M.G., Renzi, A., Bartolozzi, D., Paci, P., Leoncini, F., Padovani, P., Traini, E., Baldereschi, M., Balducci, M. (1991). Central nervous system involvement during infection by *Phlebovirus* Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 45 (4): 429-434.

Ridley, R.G., White, J.H., McAleese, S.M., Goman, M., Alano, P., De Vries, E., Kilbey, B.J. (1991). DNA polymerase  $\delta$ : gene sequences from *Plasmodium falciparum* indicate that this enzyme is more highly conserved than DNA polymerase  $\alpha$ . *Nucleic Acids Res.*, 19 (24): 6731-6736.

Taruscio, D., Malchiodi Albedi, F., Bagnato, R., Pauluzzi, S., Francisci, D., Cavaliere, A., Donelli, G. (1991). Increased reactivity of laminin in the basement membranes of capillary walls in AIDS brain cortex. *Acta Neuropathol.*, 81: 552-556.

Tollis, M., Dietzschold, B., Buonavoglia, C., Koprowsky, H. (1991). Immunization of monkeys with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*, 2: 134-136.

**Sottoprogetto 2:  
Epidemiologia dell'AIDS**

**Coordinatore:  
Donato Greco**

Il progetto "Patologia infettiva" ha aggiunto nella sua edizione 1991 il sottoprogetto Epidemiologia dell'AIDS, tenendo conto delle attività di ricerca già presenti in Istituto sull'argomento e stimulate dal Progetto Nazionale di Ricerca AIDS finanziato dal Ministero della Sanità.

Le linee di ricerca del progetto sono tutte riferite ad attività svolte nel Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS e tutte le nuove linee godono di ampia collaborazione nazionale e internazionale.

Il contributo cognitivo dell'attività di ricerca nel 1991 è stato notevole e ha toccato vari elementi della problematica conoscitiva pertinente le infezioni da HIV.

E' stata svolta un'analisi comparativa della mortalità per AIDS arrivando a dimostrare come in alcune aree geografiche italiane l'AIDS già si ponga tra le prime cause di morte della popolazione giovanile.

La storia naturale dell'infezione negli emofilici italiani è un'altra attività di ricerca che gode dell'organizzazione di un accurato registro epidemiologico. Oltre 4.500 emofilici vi sono registrati ed è stato anche possibile identificare elementi di progressione della malattia in questa popolazione.

Uno studio di coorte sui tossicodipendenti italiani ha prodotto importanti pubblicazioni sul ruolo di fattore di rischio nella progressione dell'infezione da HIV: questa coorte di tossicodipendenti è la più grossa e completa coorte incidente d'Europa e tra le più grandi del mondo.

La prevalenza dell'infezione da HIV nelle popolazioni afferenti ai servizi delle malattie sessualmente trasmesse è stata identificata costruendo una rete di sorveglianza nazionale: questo è anche parte di uno studio multicentrico europeo. Il 10% delle popolazioni afferenti a questi centri ha anticorpi verso l'HIV.

Lo studio comparativo dei certificati di morte dei casi di AIDS in Italia ha permesso di identificare un importante "gap" tra il Registro Nazionale AIDS e i certificati ISTAT: "gap" utile per la stima della sottotifica dell'AIDS.

Lo studio sui comportamenti dei tossicodipendenti è stato condotto nella sua terza edizione confermando la necessità dell'intervento preventivo ma anche il ruolo dei fattori di rischio dell'infezione attraverso una adeguata analisi logistica.

E' stata completata l'analisi sulla storia di uso dei servizi sanitari per oltre 500 casi di AIDS, identificando il consumo di ricovero ordinario e quelli in day-hospital. Queste informazioni sono cruciali per la programmazione dell'intervento sanitario nazionale.

Infine il modello matematico messo a punto in Istituto offre una stima del problema AIDS nel paese e anche una previsione a breve termine; il modello permette inoltre di valutare l'impatto della terapia sulla storia naturale di questa malattia.

*Pubblicazioni:*

Conti, S. (1991). Alcuni studi condotti dall'ISS sull'AIDS. In: Quattro itinerari scientifici della ricerca statistica. Itinerario sull'AIDS. C. Rossi (Ed.). *Induzioni*, 3: 52-57.

Giuliani, M., Suligoj, B., Salmaso, S., Greco, D. (1991). Il controllo delle malattie a trasmissione sessuale. L'opportunità di un nuovo sistema di sorveglianza epidemiologica. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 126 (9): 441-417.

Salmaso, S., Conti, S., Sasse, H., Second Multicenter Study Group on Drug Users. (1991). Drug use and HIV-1 infection: report from the Second Italian Multicenter Study. *J. AIDS*, 4 (6): 607-613.

Salmaso, S., Giuliani, M., Suligoj, B., Maçsone, L., Alessi, E., Coppini, M., Guerra, B., Gentili, G., Donofrio, P., Áricò, M. (1991). I pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse come popolazione sentinella per la diffusione dell'HIV-1. Risultati di uno studio pilota. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 126 (9): 393-398.

Sasse, H., Salmaso, S., Conti, S., Rezza, G., First Multicentre Study Group. (1991). Sexual lifestyles in injecting drug users in Italy: potential for HIV infection transmission. *Br. J. Addict.*, 86: 1083-1089.

Schinaia, N., Ghirardini, A., Chiarotti, F., Gringeri, A., Mannucci, P.M., Italian Group. (1991). Progression to AIDS among Italian HIV-seropositive haemophiliacs. *AIDS*, 5 (4): 385-391.

Suligo, B., Giuliani, M., Greco, D. (1991). La trasmissione sessuale dell'HIV-1 negli anziani. *G. Ital. AIDS*, 2: 123-124.

Zaccarelli, M., Salmaso, S., Declich, S., Benedetti, P., Bellomo, G., Bellocco, R., Greco, D. (1991). Malattie opportunistiche nei casi di AIDS in Italia. *Fed. Med.*, 44 (1): 45-51.

Zaccarelli, M., Salmaso, S., Urcioli, R., Greco, D. (1991). Indagine sui casi italiani di AIDS con fattore di rischio indeterminato. *G. Ital. AIDS*, 2 (1): 38-42.

Zaccarelli, M., Serraino, D., Salmaso, S., Tirelli, U., Franceschi, S., Greco, D. (1991). Non-Hodgkin's lymphoma among homosexual men and intravenous drug users with AIDS in Italy. *AIDS*, 5 (9): 1142-1143.

**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:

1) E' stato definitivamente identificato l'immunodominante maggiore del complesso mannoproteico principale della parete cellulare di *C. albicans*. Si tratta di una glicoproteina di 64-66 Kda che ha mostrato di mediare molti degli effetti antigene-specifici indotti da *C. albicans* nel topo e nelle culture linfomonocitarie del sangue umano periferico.

Alcuni componenti oligomannosidici del complesso mannoproteico hanno anche mostrato di possedere forti capacità stimolatorie per la fagocitosi *in vitro* di PMN sia di soggetti normali che di soggetti HIV+.

2) Sono stati ulteriormente caratterizzati i meccanismi di resistenza di *Mycobacterium fortuitum* agli antibiotici betalattamici. Oltre al clonaggio e al sequenziamento di una betalattamasi di 29 Kda e pI 4.9, sono state identificate 4 "penicillin binding proteins" aventi affinità molto alta verso i betalattamici e possibilmente anch'esse coinvolte nel meccanismo di resistenza.

3) Sono stati purificati polisaccaridi capsulari di due nuovi sierotipi di *Streptococcus agalactiae*. Tramite HPLC si è studiata la composizione di questi polisaccaridi ai fini della glicoconiugazione e preparazione di vaccini. Lo stesso batterio è stato usato per produrre un modello di artrite sperimentale nel topo in cui fattori di virulenza microbica possono essere con profitto investigati insieme alla risposta immunitaria dell'ospite. Infine è stato studiato il ruolo dell'acido lipoteicoico insieme ad altri antigeni proteici e polisaccaridici sull'adesività di *Streptococcus bovis* a cellule epiteliali.

4) La linea di ricerca sui meccanismi d'azione degli interferon murini e di altre citochine si è esaurita dopo la constatazione da parte dei proponenti che negli esperimenti critici, peraltro assai ben condotti, circa l'utilizzazione dei composti dell'eurobio per test non radioattivi di

citotossicità i risultati non incoraggiavano l'ulteriore espandersi della ricerca.

5) Utilizzando sistemi *in vitro* di stimolazione di linfociti umani è stato osservato che peptidi sintetici della proteina P24 di HIV sono in grado di inibire risposte ad antigeni non HIV *in vitro*. Poiché l'inibizione è in parte abrogata dall'indometacina si è ritenuto che l'effetto soppressivo possa essere mediato da PGE-2. In questa linea sono stati anche studiati gli effetti di peptidi di GP120 sulle risposte proliferative di linee T (autoreattività o PPD specifiche): queste sembrano essere sopra regolate dall'esposizione ad un particolare peptide (AA261-270).

6) Sono state individuate e studiate sostanze del tipo dei flavani, isoflavani e isoflaveni in grado di inibire la replicazione *in vitro* di enterovirus. A tale proposito i composti più efficaci si sono rivelati gli isoflavani alogenati e per questi composti si sta studiando il meccanismo d'azione molecolare.

7) Le ricerche relative al ruolo biologico dei polisaccaridi capsulari e del lipopolisaccaride di *Bacteroides fragilis* hanno riguardato le correlazioni fra produzione di HIV 1 e differenziamento macrofagico, il ruolo di citochine nella replicazione virale, in particolare in linee cellulari di origine monocitoide e cronicamente infette da HIV, e lo sviluppo di un'infezione persistente da HIV in topi Swiss utilizzando come inoculo cellule della linea di cui sopra.

8) Nella linea sul ruolo del monocita/macrofago e citochine nella patogenesi dell'AIDS, l'enfasi è stata posta sui meccanismi molecolari di controllo della produzione di interferon  $\alpha/\beta$  in macrofagi murini stimolati con LPS o interferon- $\gamma$  nonché la relazione fra queste stimolazioni e i livelli endogeni di messaggeri per interferon  $\alpha/\beta$ .

9) La linea relativa agli studi sull'espressione di geni per gli interferon e altre citochine in condizioni fisiologiche ha focalizzato le proprie ricerche sui meccanismi biochimico-enzimatici e molecolari dell'espressione dei geni della 2'-5' oligoadenilato (2-SA) sintetasi, un enzima chiave nel meccanismo d'azione dell'interferon.

Le attività delle diverse linee di ricerca hanno portato a 17 pubblicazioni su riviste internazionali qualificate più 4 rassegne in opere monografiche internazionali.

**Pubblicazioni:**

Ausiello, C.M., Palma, C., Maleci, A., Spagnoli, G.C., Amici, C., Antonelli, G., Casciani, C.U., Cassone, A. (1991). Cell mediated cytotoxicity and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of glioma patients. *Eur. J. Cancer*, 27 (5): 646-650.

Ausiello, C.M., Spagnoli, G.C., Cassone, A. (1991). Mannoproteins of *Candida albicans* as immunomodulators in human models. *J. Chemother.*, 3 (Suppl. 3): S141-143.

Battistini, A., Coccia, E.M., Marziali, G., Bulgarini, D., Scalzo, S., Fiorucci, G., Romeo, G., Affabris, E., Testa, U., Rossi, G.B., Peschle, C. (1991). Intracellular heme coordinately modulates globin chains synthesis, transferrin receptor number, and ferritin content in differentiating Friend erythroleukemia cells. *Blood*, 78 (8): 2098-2103.

Battistini, A., Marziali, G., Albertini, R., Habetswallner, D., Bulgarini, D., Coccia, E.M., Fiorucci, G., Romeo, G., Orsatti, R., Testa, U., Affabris, E., Peschle, C., Rossi, G.B. (1991). Positive modulation of hemoglobin, heme and transferrin receptor synthesis by murine interferon- $\alpha$  and - $\beta$  in differentiating Friend cells: pilot role of heme synthesis. *J. Biol. Chem.*, 266 (1): 528-535.

Cassone, A., Quinti, I., Ausiello, C.M., Palma, C., Gomez, M.J., Maleci, A. (1991). Microbial immunomodulators: mannoprotein constituents of *Candida albicans* with immunomodulatory activity in lymphocyte cultures of normal, glioma bearing and HIV-infected subjects. *Cytotechnology*, 5: S7-10.

Cassone, A., Torosantucci, A. (1991). Immunological moieties of the cell wall. In: *The molecular biology of "Candida albicans"*. R. Prasad (Ed.). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. p. 89-107.

Coccia, E.M., Battistini, A., Affabris, E., Rossi, G.B., Chebat, J. (1991). Interferon and transcriptional factors in wild type and IFN-resistant Friend leukemia cells. In: *The status of differentiation therapy of cancer*. S. Waxman, G.B. Rossi, F. Takaki (Eds). New York, Raven Press. (Serono Symposia Publications, 82). Vol. 2, 221-226.

Coccia, E.M., Vaiman, D., Raber, J., Marziali, G., Fiorucci, G., Orsatti, R., Cohen, B., Nissim, N., Romeo, G., Affabris, E., Chebath, J., Battistini, A. (1991). Protein binding to the interferon response enhancer correlates with interferon induction of 2'-5'-oligoadenylate synthetase in normal and interferon-resistant Friend cells. *J. Virol.*, **65** (4): 2081-2087.

Colizzi, V., Marini, S., Pugliese, O. (Eds). (1991). Immunology and biotechnology. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **27** (1): 1-187.

Di Marzio, P., Gessani, S., Conti, L., Borghi, P., Belardelli, F. (1991). Expression of interferon genes in murine macrophages: possible role of endogenous interferon in the modulation of cell differentiation. *Cytotechnology*, **5** (Suppl. 1): S172-175

Fattorini, L., Scardaci, G., Jin, S.H., Amicosante, G., Franceschini, N., Oratore, A., Orefici, G. (1991).  $\beta$ -lactamase of *Mycobacterium fortuitum*: kinetics of production and relationship with resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agent Chemother.*, **35** (9): 1760-1764.

Gessani, S., Di Marzio, P., Rizza, P., Belardelli, F., Baglioni, C. (1991). Posttranscriptional regulation of interferon mRNA levels in peritoneal macrophages. *J. Virol.*, **65** (2): 989-991.

Gresser, I., Moss, J., Woodrow, D., Le Bousse, C., Maury, C., Proietti, E., Belardelli, F. (1991). Influence of the site of tumor growth on the capacity of a low tumorigenic line of Friend erythroleukemia cells to differentiate. *Am. J. Pathol.*, **138** (5): 1125-1133.

von Hunolstein, C., D'Ascenzi, S., Ricci, M.L., Alfarone, G., Orefici, G. (1991). Caratterizzazione immunochimica di antigeni polisaccaridi superficiali di streptococchi. In: *Ricerche in Italia su biopolimeri e polimeri biocompatibili: Aspetti chimici e macromolecolari*. Roma, 24 aprile 1991. Roma, Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole. p. 187-190.

von Hunolstein, C., Nicolini, L., Alfarone, G., D'Ascenzi, S., Volpe, C., Crescenzi, V., Orefici, G. (1991). Produzione e caratterizzazione dell'antigene di tipo di *Streptococcus agalactiae*, sierotipo IV. In: *Il Convegno su "Università e innovazione biotecnologica"*. Roma, 28 giugno 1991. Roma, Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie. p. 88-91.

Locardi, C., Puddu, P., Ferrantini, M., Parlanti, E., Sestili, P., Varano, F., Verrone, N., Cesolini, A., Belardelli, F. (1991). Realizzazione di modelli murini per lo studio dell'AIDS. Studi in topi nudi e immunocompetenti inoculati con cellule U937 infette con HIV-1. In: *Oligonucleotidi sintetici nello studio della biologia molecolare di HIV-1*. Ferrara, novembre 1991. R. Gambari, C. Nastruzzi (Eds). Pharmacia LKB Biotecnologie. p. 77-81.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Giordani, L., Torosantucci, A., Cassone, A. (1991). Enhancing effect of *Candida albicans* mannoproteins on the induction of a primary antibody response in cultures of human lymphocytes. *Cytoechnology*, 5: S130-131.

Marziali, G., Fiorucci, G., Coccia, E.M., Percario, Z., Raber, J., Battistini, A., Rossi, G.B., Affabris, E., Romeo, G. (1991). Posttranscriptional regulation of beta interferon expression in erythroid Friend cells treated with gamma interferon. *J. Virol.*, 65 (8): 4130-4136.

Paulesu, L., Bocci, V., Pessina, G.P., Nicoletti, C., Boccanera, M., Cassone, A. (1991). Interferon induction in rabbits after intraduodenal administration of a phosphorylated glucomannan-protein fraction of the cell wall of *Candida albicans*. *Immunol. Lett.*, 27: 231-236.

Puddu, P., Locardi, C., Sestili, P., Varano, F., Petrini, C., Modesti, A., Masuelli, L., Gresser, I., Belardelli, F. (1991). Human immunodeficiency virus (HIV)-infected tumor xenografts as an *in vivo* model for antiviral therapy: role of alpha/beta interferon in restriction of tumor growth in nude mice injected with HIV-infected U937 tumor cells. *J. Virol.*, 65 (5): 2245-2253.

Quinti, I., Palma, C., Guerra, E.C., Gomez, M.J., Mezzaroma, I., Aiuti, F., Cassone, A. (1991). Proliferative and cytotoxic responses to mannoproteins of *Candida albicans* by peripheral blood lymphocytes of HIV-infected subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 85: 485-492.

Ricci, M.L., Recchia, S., Martino, P., Orefici, G. (1991). Factors affecting the adherence of *S. epidermidis*. In: *The Staphylococci*. Jeljaszewicz and Ciborowski (Eds). Stuttgart, G. Fisher Verlag. (*Zentralbl. Bakteriol.*, Suppl. 21). p. 338-340.

Scopetti, F., Orefici, G. (1991). Effect of Imipenen on *S. epidermidis* adherence. In: *The Staphylococci*. Jeljaszewicz and Ciborowski (Eds). Stuttgart, G. Fisher Verlag. (*Zentralbl. Bakteriol.*, Suppl. 21). p. 343-344.

Torosantucci, A., Gomez, M.J., Bromuro, C., Casalinuovo, I., Cassone, A. (1991). Biochemical and antigenic characterization of mannoprotein constituents released from yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 29: 361-372.

**Sottoprogetto 4:  
Meccanismi  
di trasmissione  
dell'infezione**

**Coordinatore:  
Giancarlo Majori**

Nell'ambito della linea "Ecoepidemiologia delle leptospirosi in Italia", i risultati di uno studio condotto nel Salernitano sembrano escludere la correlazione tra stato di sieropositività e condizione di portatore-eliminatore di leptospire nell'ambiente.

I dati raccolti dal Sistema di Sorveglianza delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA) hanno evidenziato per il 1990 una incidenza complessiva di 10 casi per 100.000 abitanti: 2 casi/100.000 per l'epatite A, 5 casi per l'epatite B e 2 per l'epatite nonA e nonB. Nel corso dell'ultimo anno si è verificato un aumento di epatite A nel sud del paese. La distribuzione dei fattori di rischio nei diversi tipi di epatiti è simile a quella registrata negli anni precedenti. I dati SEIEVA sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra epatite A e viaggi. Tale associazione è risultata esistere per i soggetti residenti nel nord dell'Italia.

Per la prevenzione e il controllo delle infezioni ospedaliere è stato condotto uno studio sulle infezioni associate a cateterismo venoso centrale. I risultati preliminari mostrano che l'incidenza di infezioni locali è pari globalmente al 13,0% e l'incidenza di sepsi pari all'1,4%. L'incidenza aumenta proporzionalmente all'aumentare della durata di esposizione: per le sepsi di 0,2%, nei pazienti cateterizzati da più di 2 settimane. Tra i fattori di rischio sono stati evidenziati l'accesso per via giugulare e l'utilizzo di medicazioni nel sito di inserzione di plastica trasparente.

E' proseguita la sorveglianza della leishmaniosi viscerale umana nell'area napoletana dove è stata evidenziata un'alta incidenza della malattia nel cane e nell'uomo e la presenza di uno zimodema di *Leishmania* peculiare dell'area sotto studio. Il monitoraggio delle co-infezioni HIV-*Leishmania* in Italia centro-meridionale ha evidenziato casi di leishmaniosi viscerale caratterizzata da un'ampia variabilità di segni e sintomi. L'analisi enzimatica di ceppi di *Leishmania* ha confermato la visceralizzazione di ceppi usualmente soltanto dermatotropi e l'esistenza di nuovi zimodemi apparentemente molto rari. E' stata valutata

l'efficacia dell'amminosidina solfato *in vivo* per il trattamento della leishmaniosi umana e canina. E' stato iniziato uno studio epidemiologico in aree endemiche di leishmaniosi cutanea in Giordania, con isolamento e tipizzazione di ceppi da vari ospiti.

Per la diagnostica, l'epidemiologia e il controllo della malaria, l'attività di ricerca nel quadro di un progetto di cooperazione sanitaria ha riguardato la definizione in diversi strati eco-epidemiologici del Madagascar dei livelli di prevalenza parassitaria e del titolo di anticorpi anti-sporozoitici di *Plasmodium falciparum*, al fine anche della valutazione dell'efficacia degli interventi di lotta antimalarica. E' stata poi completata l'analisi cromosomica di campioni del complesso *Anopheles gambiae* raccolto in Madagascar e di *An. funestus* del Madagascar e Burkina Faso. E' stata ripresa la ricerca sull'anofelismo residuo in Italia, e in particolare in Toscana. E' stato iniziato uno studio in collaborazione sulle variazioni di permeabilità di membrana degli eritrociti parassitati; sono state valutate la specificità e la sensibilità di alcune sonde DNA e RNA marcate con <sup>32</sup>P o coniugati con fosfatasi alcalina e sono state effettuate prove di amplificazione genica (PCR) di parte del gene codificante l'rRNA-18S. E' stato analizzato infine l'andamento della casistica di malaria d'importazione in Italia.

Le ricerche sulla ecobiologia di artropodi di interesse sanitario hanno riguardato i vettori delle leishmaniosi e Phlebovirus e in particolare la morfologia con microscopia a scansione degli stadi embrionali anche ai fini di diagnosi di specie, la fisiologia dell'accoppiamento con lo studio del "mating plug" che si forma nella spermateca e il meccanismo d'interferenza con la reinseminazione, lo studio di popolazioni relativo al polimorfismo della fosfoglucomutasi in *Phlebotomus perfiliewi* e *P. perniciosus*, la trasmissione transovarica di Phlebovirus e una indagine di campo in Puglia in un focolaio di leishmaniosi canina, dove sono stati raccolti e classificati

3.798 flebotomi appartenenti a quattro specie. E' stata poi confermata la presenza di *Aedes albopictus* nella città di Genova, senza aumento della sua diffusione nel centro urbano.

*Pubblicazioni:*

Bettini, S., Maroli, M., Loddo, S., Atzeni, C. (1991). Leishmaniasis in Sardinia: VI. Further observations on the biology of *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911, *Phlebotomus perfiliewi* Parrot, 1930, and *Sergentomyia minuta* Rondani, 1843, (*Diptera: Psychodidae*). *Bull. Soc. Vector Ecol.*, 16 (2): 230-244.

Bettini, S., Omodeo, P., Maroli, M. (1991). Filippo Bonanni and his "Micrografia curiosa". *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 5-16.

Ciufolini, M.G., Maroli, M., Verani, P. (1991). Laboratory reared sandflies (*Diptera: Psychodidae*) and studies on Phlebovirus. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 137-142.

Cona, A., Federico, R., Gramiccia, M., Orsini, S., Gradoni, L. (1991). The amino aldehydes produced by spermine and spermidine oxidation with maize polyamine oxidase have anti-leishmanial effect. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 14: 54-59.

Fausto, A.M., Maroli, M., Mazzini, M. (1991). Ootaxonomic investigation of three sandfly species (*Diptera: Psychodidae*) from Italy. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 225-228.

Gatta, F., Gradoni, L., Lupardini, E., Gramiccia, M., Orsini, S. (1991). Synthesis and antileishmanial activity of some 1- or 2-(dihydroxyalkyl) and 3-(dihydroxyalkoxy) pyrazolo [3,4-d] pyrimidines. *Il Farmaco*, 46 (1): 75-84.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Dwivedi, P., Srivastaya, R.V.N., Bhat, P.N. (1991). Leishmaniasis. In: *Manual of recommended diagnostic techniques and requirements for biological products*. Paris, Office International des Epizooties. Vol. 3, p. 1/13-3/13.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Léger, N., Pesson, B., Madulo-Leblond, G., Killick-Kendrick, R., Killick-Kendrick, M., Walton, B.C. (1991). Isoenzyme characterization of *Leishmania* from man, dog and sandflies in the Maltese Islands. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85: 217-219.

Greco, D., Moro, M.L., Tozzi, A.E., De Giacomi, G.V. and the Italian PRINOS Study Group. (1991). Effectiveness of an intervention program in reducing postoperative infections. *Am. J. Med.*, **91** (Suppl. 3B): 164S-169S.

Killick-Kendrick, R., Maroli, M., Killick-Kendrick, M. (1991). Bibliography on the colonization on phlebotomine sandflies. *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 321-333.

Maroli, M. (Ed). Proceedings of the First International Symposium on Phlebotomine Sandflies. Rome, 4-6 September 1991. *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 1-552.

Maroli, M., Bettini, S., Tricoli, D., Khoury, C., Perrotti, E. (1991). Studies in mating plug of two sandfly species *Phlebotomus perniciosus* and *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 405-411.

Maroli, M., Majori, G. (1991). Permethrin-impregnated curtains against phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae): laboratory and field studies. *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 399-404.

Majori, G., Sabatinelli, G., Squarcione, S. (1991). Epidemiologia della malaria di importazione in Italia. *Medicina Generale*, **8** (8): 416-418.

Mazzini, M., Fausto, A.M., Maroli, M. (1991). The spermatozoon of Phlebotominae sandflies (Diptera, Psychodidae). *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 421-424.

Mele, A., Pasquini, P., Panà, A. (1991). Hepatitis A in Italy: epidemiology and suggestions for control. *Ital. J. Gastroenterol.*, **23** (6): 341-343.

Mele, A., Saggiocca, L., Palumbo, F., Stazi, M.A., Rosmini, F., Ferrigno, L., Corona, R., Osborn, J., Gill, O.N., Pasquini, P. (1991). Travel-associated hepatitis A: effect of place of residence and country visited. *J. Public Health Med.*, **13**: 256-259.

Molyneux, D.H., Moore, J., Maroli, M. (1991). Sugar in sandflies. *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 431-436.

Moro, M.L. (1991). I Comitati di controllo delle infezioni ospedaliere. *Quad. Tecn. Gest. Osped.*, **1** (4): 273-279.

Moro, M.L. (1991). Prevenzione delle infezioni ospedaliere in patologia neonatale: stato dell'arte e prospettive per il futuro. In: *Studio policentrico italiano sulle infezioni ospedaliere in neonatologia 1988-1989*. A cura di R. Bisicchia, A. De Toni, C. Zunin. Roma, Associazione Microbiologici Clinici Italiani, Gruppo di Neonatologia della Società Italiana di Pediatria. p. 93-98.

Moro, M.L. (1991). Il protocollo pre- ed intraoperatorio. In: *Corso internazionale di chirurgia protesica. 1: Anca - Primo impianto*. Torino, 10-12 aprile 1991. Torino, Edizioni Minerva Medica. p. 227-236.

Moro, M.L. (1991). Il rischio infettivo in ospedale per il paziente. In: *Le Giornate nazionali di studio di igiene ospedaliera. Bologna, 5-8 giugno 1991. Atti*. Bologna, Ospedale Policlinico S. Orsola - Malpighi. p. 30-34.

Moro, M.L. (1991). La sterilizzazione ed il controllo delle infezioni ospedaliere. In: *III Convegno nazionale: La sterilizzazione, realtà attuali e prospettive future. Roma, 4-5 ottobre 1991. Atti*. Roma, Associazione Italiana Operatori Addetti alla Sterilizzazione. p. 17-21.

Moro, M.L., Malacrida, G.A., Curti, C. (1991). Indagine sulla partecipazione delle farmacie ospedaliere alle attività di controllo delle infezioni nosocomiali. II parte. La politica antibiotica. *G. Ital. Farm. Clin.*, 5 (1): 17-25.

Moro, M.L., Sommella, L., Gialli, M., Tavanti, L., Ciolli, L., Masini, R., Capaccioli, L., Torrioli, R., Tresalti, E. (1991). Surgical infections surveillance: results of a six-month incidence study in two Italian hospitals. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (6): 641-648.

Pasquini, P. (1991). Epidemiologia dell'epatite B in Italia. *Oplital - Riv. Int. Emergenza Sanitaria*, 4 (2): 30-34.

Perrotti, E., LaRosa, G., Maroli, M., Pozio, E. (1991). Electrophoretic studies on the *Phlebotomus* species (Diptera: Psychodidae) from Italy. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 463-469.

Pietra, Y., Procacci, P.G., Sabatinelli, G., Kumlien, S., Lamizana, L., Rotigliano, G. (1991). Impact del'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine sur le paludisme dans une zone rurale de haute transmission au Burkina Faso. *Bull. Soc. Pathol. Exp.*, 84: 375-385.

Rabenjarson, E., Rasoloforaonina, N., Sabatinelli, G., Russo, R., Majori, G. (1991). Résultats d'une enquête parasitologique sur le paludisme menée pendant la saison des pluies 1989-1990 dans diverses régions de Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 45-53.

Ralamboranto, L., Raveloarifera, F., Ranaivoharimina, H., Sabatinelli, G., Romi, R., Russo, R., Majori, G. (1991). Niveaux d'anticorps contre la protéine circumsporozoïtique de *Plasmodium falciparum* des régions sud-ouest, est et des Hautes Terres de Madagascar, en saison des pluies 1990. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 54-62.

Ramiakajato, M., Romi, R., Sabatinelli, G., Severini, C., Pierdominici, G. (1991). Résultats des tests de sensibilité aux insecticides des larves et des adultes d'*Anopheles gambiae s.l.*, d'*A. funestus* et de *Culex quinquefasciatus* des Hautes Terres de Madagascar en 1990-91. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 20-27.

Rasoloforaonina, N., Rabenjarson, E., Sabatinelli, G., Russo, R., Majori, G. (1991). Le paludisme dans la ville d'Antananarivo (Madagascar). *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 77-83.

Raveloarifera, F., Ravoniharimelina, B., Russo, R., Pierdominici, G., Severini, C. (1991). Résultats des enquêtes entomologiques sur le paludisme menées en 1990 sur les Hautes Terres Centrales dans le sud-ouest et l'est de Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 37-44.

Ravoniharimelina, B., Romi, R., Sabatinelli, G. (1991). Etude longitudinale sur les gîtes larvaires d'*Anopheles gambiae s.l.* dans un canton de la province d'Antananarivo (Hautes Terres Centrales de Madagascar). *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 7-19.

Ravoniharimelina, B., Romi, R., Sabatinelli, G. (1991). Résultats préliminaires sur l'emploi en laboratoire des bacilles sporigènes et des prédateurs naturels contre les stades pré-imaginaux des vecteurs de paludisme à Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 28-36.

Sabatinelli, G., Blanchy, S., Majori, G., Papakay, M. (1991). Impact de l'utilisation du poisson larvivoire *Poecilia reticulata* sur la transmission du paludisme en R.F.I. des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 66 (2): 84-88.

Sabatinelli, G., Romi, R., Blanchy, S. (1991). Niveaux d'anticorps contre la protéine circumsporozoïtique de *Plasmodium falciparum* et leur utilisation en tant qu'indicateurs épidémiologiques de la transmission du paludisme en R.F.I. des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 66 (4): 179-184.

Taroni, F., Venturi, S., Laghi, F., Moro, M.L. (1991). Nuovi approcci per la stima dei costi associati alle infezioni ospedaliere. *Quad. Tecn. Gest. Osped.*, 1 (4): 227-233.

**Sottoprogetto 5:**  
**Meccanismi di virulenza**

**Coordinatore:**  
**Gianfranco Donelli**

Nell'ambito di ricerche avviate di recente sugli antigeni di superficie di *Helicobacter pylori* come markers di virulenza si è evidenziata la produzione di una proteina di 130 KDa (SDS-PAGE) riconoscibile sierologicamente in pazienti affetti da gastrite e/o ulcera peptica; si tratta di una proteina che viene facilmente estratta tramite lavaggi delle cellule batteriche con acqua distillata.

Nel quadro delle ricerche sui ceppi di *Escherichia coli* produttori di emolisina (Hly) e fattore citotossico necrotizzante (CNF), sono proseguiti gli studi sulle basi genetiche dell'associazione esistente tra queste due tossine. Un frammento di 12 Kbasi codificante per la produzione del solo CNF è stato utilizzato come sonda genica per studiare l'organizzazione dei geni di virulenza sul cromosoma di ceppi uropatogeni di *E. coli* appartenenti ai sierogruppi 02, 04, 06, 022, 075, 083. In tutti questi ceppi è stata confermata la presenza di un blocco di geni cromosomici contigui codificanti per la produzione delle due tossine. E' proseguito altresì lo studio sulle infezioni da ceppi di *E. coli* produttori di verotossina (VTEC). In 37 su 49 casi di sindrome emolitico-uremica (75%), è stata dimostrata l'infezione da VTEC con tecniche microbiologiche e sierologiche; uno studio condotto in collaborazione con l'Associazione Microbiologi Clinici Italiani ha dimostrato altresì la presenza di infezione da VTEC in 3 su 13 casi (23%) di colite emorragica. Sono state inoltre studiate le proprietà adesive di stipiti di *E. coli* isolati in Italia da 112 bambini con diarrea e 53 bambini senza sintomi enterici. L'indagine ha permesso di identificare ceppi enteropatogeni con adesione localizzata in 3 bambini con diarrea e ha consentito di descrivere, per la prima volta in Italia, sette casi sintomatici e uno asintomatico di infezione da ceppi entero-aggregativi di *E. coli*, descritti solo recentemente come agenti causali di diarrea infantile in paesi in via di sviluppo.

Nell'ambito delle ricerche sui rotavirus è stato condotto uno studio sulla natura chimica dei recettori coinvolti

nell'attaccamento del rotavirus di scimmia SA-11 a una linea cellulare di rene di scimmia (LLC-MK2), dimostrando la partecipazione dei gangliosidi, e in particolare del GM1, alla struttura recettoriale per il rotavirus. Si è inoltre concluso lo studio sulla sensibilità all'infezione da rotavirus di cellule umane derivate da carcinoma del colon (HT-29); i risultati ottenuti hanno mostrato come la suscettibilità di queste cellule all'infezione virale sia legata alla differenziazione cellulare indotta dalle particolari condizioni nutrizionali richieste per la crescita virale.

Sono poi proseguiti gli studi volti a determinare il meccanismo d'azione di anticorpi monoclonali diretti verso gli epitopi di neutralizzazione presenti sulla proteina capsidica VP7 del rotavirus di scimmia RRV. E' stato osservato che tali anticorpi neutralizzano l'infettività virale in una fase immediatamente successiva al legame del virus al recettore cellulare, bloccando la penetrazione del virione all'interno della cellula. Al fine di intraprendere la produzione di anticorpi monoclonali di classe IgA in grado di neutralizzare i rotavirus, sono stati valutati diversi protocolli di immunizzazione di topi per via parenterale e orale ed è stato inoltre standardizzato un test ELISA per la rivelazione di anticorpi murini IgA. Uno studio dei meccanismi di trasporto del ferro ( $Fe^{++}$ ) da parte di legionella ha messo in evidenza sia un'attività riduttasica sia una di tipo sideroforico, quest'ultima forse dovuta a una sostanza di natura diversa da quelle comunemente prodotte dai microrganismi (idrossammati e catecoli), per cui ne è in corso la purificazione e l'analisi. L'utilizzazione del topino lattante come modello animale nelle prove di virulenza di legionella ha poi evidenziato che topini di 3-5 giorni sono suscettibili all'inoculazione intraperitoneale solamente di microrganismi vivi; sospensioni di legionelle uccise al calore o filtrati di legionelle trattate con ultrasuoni non causano la morte dei topini, che non sembra quindi dovuta all'azione di una sostanza tipo endotossina presente nei sonicati (test del *Limulus* positivo).

Ricerche sulla capacità di produrre siderofori da parte di 230 ceppi di salmonella hanno dimostrato una similitudine con *E. coli* non solo nella loro produzione, ma anche nella sintesi dei recettori specifici; si è inoltre osservato che l'espressione di una proteina di membrana esterna di 74 KDa e la presenza di plasmidi di alto peso molecolare erano associate a resistenza multipla agli antibiotici, oltre che alla produzione di aerobactina e alla sensibilità alla cloacina DF13.

A seguito della eccezionale diffusione di *Salmonella enteritidis* verificatasi in Italia negli ultimi anni (questo sierotipo ha infatti sopravanzato in numero di isolamenti persino la *S. typhimurium*) sono stati caratterizzati 81 ceppi appartenenti a questo sierotipo isolati da casi sporadici, da casi epidemici e da alimenti. Un plasmide di 34,5 MDa è stato dimostrato in ceppi isolati da feci di soggetti epidemici, da alimenti a base di uova consumati da questi malati e dalle feci di casi sporadici verificatisi in varie regioni italiane.

Nel quadro delle ricerche sui fattori di virulenza del *Clostridium difficile* è stato utilizzato il confronto tra i pattern elettroforetici di proteine estratte con EDTA per differenziare ceppi di diversa provenienza e patogenicità. Un pattern indicato come gruppo 2, caratterizzato dalla presenza di una banda proteica dominante di 36 KDa, è stato ritrovato più frequentemente in ceppi isolati da casi di colite pseudomembranosa e di colite associata ad antibiotico-terapia; i dati finora ottenuti indicano come il peso molecolare della proteina nativa risulti di 72 KDa suggerendo una forma dimera; mediante isoelettrofocalizzazione su gel di poliacrilamide il pI della proteina è risultato 4,6. La proteina, che appare essere immunodominante, è risultata non avere attività citotossica su linee cellulari, non presentare attività proteasica e non legarsi a IgA.

Nell'ambito di uno studio *in vitro* sul meccanismo d'azione della tossina A prodotta dal *Clostridium difficile*, il dimostrato non coinvolgimento di alcuni tra i principali

cicli cellulari (inositol-fosfato e processi AMPC e calcio-dipendenti) nell'effetto citopatico indotto dalla tossina A, ha suggerito un'azione diretta su un qualche bersaglio intracellulare, probabilmente un componente citoscheletrico. Gli effetti finora osservati, utilizzando come modello cellule intestinali di ratto IEC-6, sono: a) disorganizzazione del sistema citoscheletrico, in particolare dei filamenti di actina; b) frammentazione del nucleo e "blebbing" di superficie; c) lisi finale delle cellule trattate.

E' stato infine avviato uno studio microbiologico e ultrastrutturale sulla colonizzazione batterica di cateteri intravascolari (femorali e giugulari) ed extravascolari (peritoneali), espantati da pazienti nefropatici in età pediatrica. Sette dei quindici cateteri esaminati (46,6%), 2 peritoneali e 5 intravascolari, sono risultati colonizzati. *Staphylococcus epidermidis* è stato isolato in 5 casi (in 2 di questi si è riscontrata un'infezione mista con *S. aureus* e *Klebsiella pneumoniae*); e in altri 2 casi sono state isolate *Candida tropicalis* e *C. parapsilosis*. E' stato altresì valutato l'effetto sulla colonizzazione batterica del biofilm proteico che si deposita sui cateteri durante il periodo di impianto, utilizzando, in un saggio d'adesività *in vitro*, cateteri espantati non colonizzati e ceppi di *S. aureus* e *S. epidermidis* di provenienza clinica.

**Pubblicazioni:**

Baldassarri, L., Donelli, G. (1991). Bacterial colonization of intra- and extravascular catheters: ultrastructural studies. *Microsc. Electron.*, 12 (Suppl): 225-228 .

Baldassarri, L., Donelli, G., Cerquetti, M., Mastrantonio, P. (1991). Capsule-like structures in *Clostridium difficile* strains. *Microbiologica*, 14: 295-300.

Caprioli, A., Donelli, G., Falbo, V., Passi, C., Pagano, A., Mantovani, A. (1991). Antimicrobial resistance and production of toxins in *Escherichia coli* strains from wild ruminants and the alpine marmot. *J. Wildlife Dis.*, 27: 324-327.

Castellani Pastoris, M., Benedetti, P., Greco, D. (1991). Dieci anni di legionellosi in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 289-295.

Castellani Pastoris, M., Moiraghi, A., Franzin, L., Viganò, E.F., Belli, A., Mazzoni, G., Ficarra, M.G., Delia, S. (1991). *Legionella* spp. e legionellosi in ospedali italiani. *Ig. Mod.*, 95 (2): 252-265.

Fantasia, M., Filetici, E., Anastasio, M.P., Marcozzi, M.D., Gramenzi, M.P., Aureli, P. (1991). Italian experience in *Salmonella enteritidis* 1978-1988: characterization of isolates from food and man. *Int. J. Food Microbiol.*, 12: 353-362.

Fantasia, M., Martini, A., Filetici, E., Anastasio, M.P. (1991). Plasmid-mediated characteristics of *Yersinia pseudotuberculosis* strains isolated in Italy from humans, cattle and swine. *Contrib. Microbiol. Immunol.*, 12: 213-218.

Farina, C., Caprioli, A., Luzzi, I., Goglio, A., Gruppo AMCII (1991). Infezioni da *E. coli* verocitotossina-produttori e colite emorragica: risultati di un'indagine policentrica italiana. *Microbiol. Med.*, 6: 131-136.

Fiorentini, C., Donelli, G., Nicotera, P., Mastrantonio, P., Thelestam, M. (1991). On the mode of action of *Clostridium difficile* toxin A: an *in vitro* study. *Cytotechnology*, 5: S84-S85.

Fiorentini, C., Thelestam, M. (1991). *Clostridium difficile* toxin A and its effects on cells. *Toxicon*, 29 (6): 543-567.

Gentile, G., Venditti M., Micozzi, A., Caprioli, A., Donelli, G., Tirindelli, C., Meloni, G., Arcese, W., Martino, P. (1991). Cryptosporidiosis in patients with hematologic malignancies. *Rev. Infect. Dis.*, 13: 842-846.

Goldoni, P., Visca, P., Castellani Pastoris, M., Valenti, P., Orsi, N. (1991). Growth of *Legionella* spp under conditions of iron restriction. *J. Med. Microbiol.*, 34: 113-118.

Malorni, W., Paradisi, S., Dupuis, M.L., Fiorentini, C., Ramoni, C. (1991). Enhancement of cell-mediated cytotoxicity by *Clostridium difficile* toxin A: an *in vitro* study. *Toxicon*, 29 (4/5): 417-428.

Mastrantonio, P. (1991). Coliti da *Clostridium difficile*: aspetti patogenetici e diagnostici. *Microbiol. Med. Boll.*, 12 (4): I-V.

Ruggeri, F.M., Greenberg, H.B. (1991). Antibodies to the trypsin cleavage peptide VP8\* neutralize rotavirus by inhibiting binding of virions to target cells in culture. *J. Virol.*, 65 (5): 2211-2219.

Superti, F., Donelli, G. (1991). Gangliosides as binding sites in SA-11 rotavirus infection of LLC-MK2 cells. *J. Gen. Virol.*, 72: 2467-2474.

Superti, F., Marchetti, M., Seganti, L., Conte, M.P., Orsi, N. (1991). Human serum non-antibody inhibitors towards SA-11 rotavirus hemagglutination. *Microbiologica*, 14: 25-30.

Superti, F., Tinari, A., Baldassarri, L., Donelli, G. (1991). HT-29 cells: a new substrate for rotavirus growth. *Arch. Virol.*, 116: 159-173.

Visca, P., Filetici, E., Anastasio, M.P., Vetriani, C. Fantasia, M., Orsi, N. (1991). Siderophore production by *Salmonella* species isolated from different sources. *FEMS Microbiol. Lett.*, 79: 225-231.

**Sottoprogetto 6:  
Modelli animali**

**Coordinatore:  
Rodolfo Lorenzini**

Si sono approfonditi gli studi già avviati nell'ambito delle varie linee di ricerca afferenti al sottoprogetto.

Le due linee che operano con le finalità di individuare un modello di studio correlabile all'AIDS procedono nel faticoso lavoro di acquisizione di base indispensabili per abbracciare con concretezza filoni di ricerca che si possono definire di patologia comparata.

Nell'ambito degli studi sulla immunodeficienza felina si è operato con la verifica sperimentale delle variabilità biologiche e patologiche di alcuni ceppi virali.

Per quanto riguarda la sindrome da immunodeficienza in *Macaca fascicularis* le direttrici di ricerca sono articolate in vari settori comunemente finalizzati allo studio della risposta immunitaria degli animali, all'eventuale trasmissione della immunità durante la gestazione e alla valutazione delle capacità protettive di una preparazione vaccinale.

I risultati ottenuti nell'ambito delle due linee sono incoraggianti.

Le altre linee del sottoprogetto, avviate già da qualche tempo, continuano a fornire risultati scientifici di rilievo. Relativamente agli studi sui fattori di virulenza in *Candida* e alla loro espressione nella vaginite è stato dimostrato che la proteinasi è correlata *in vivo* al grado di patologia osservato, che l'enzima è secreto in forma attiva e che la secrezione ha un preciso rilievo patogenetico nell'insorgenza e nella durata della vaginite.

Gli studi sulla replicazione *in vivo* degli epadnavirus, oltre a fornire conferma della costante evenienza di mutazione genomica nella regione virale, hanno consentito anche di valutare l'attività di alcuni composti antivirali. L'attività svolta nell'ambito delle altre due linee del sottoprogetto (Brucellosi e Criptosporidiosi) ha fornito validi contributi alla risoluzione di alcuni problemi di diagnostica clinica della malattia nell'ospite target.

**Pubblicazioni:**

Adone, R., Ciuchini, F., Pistoia, C., Marcon, G., Piccininno, G. (1991). Protective activity to murine experimental Brucellosis conferred by monoclonal antibody. ISS/32 anti-B. *Abortus. J. Vet. Med. B.*, 38: 397-400.

Agatensi, L., Franchi, F., Mondello, F., Bevilacqua, R.L., Ceddia, T., De Bernardis, F., Cassone, A. (1991). Vaginopathic and proteolytic *Candida* species among outpatients attending a gynaecology clinic. *J. Clin. Pathol.*, **44**: 826-830.

Carruba, G., Pontieri, E., De Bernardis, F., Martino, P., Cassone, A. (1991). DNA fingerprinting and electrophoretic karyotype of environmental and clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *J. Clin. Microbiol.*, **29** (5): 916-922.

D'Amore, E. (1991). Gruppo di lavoro OMS sul ceppo S2 per la vaccinazione oro-congiuntivale degli ovi-caprini. *Nuovo Prog. Vet.*, **46** (24): 802-803.

Gomez Morales, M.A., Pozio, E., Croppo, G.P. (1991). Detection of *Cryptosporidium* circulating antigens in human and calf sera. *J. Protozool.*, **38** (6): 182-183.

Ponzetto, A., Fiume, L., Forzani, B., Yun Song, S., Busi, C., Mattioli, A., Spinelli, C., Marinelli, M., Smedile, A., Chiaberge, E., Bonino, F., Gervasi, G.B., Rapicetta, M., Verme, G. (1991). Adenine arabinoside monophosphate and acyclovir monophosphate coupled to lactosaminated albumin reduce woodchuck hepatitis virus viremia at doses lower than do the unconjugated drugs. *Hepatology*, **14** (1): 16-24.

**Sottoprogetto 7:  
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. Nel primo anno di attività la maggior parte degli studi era stata indirizzata alla standardizzazione di alcune tecniche e/o alla preparazione dei necessari strumenti diagnostici (anticorpi monoclonali, sonde specifiche). In questo secondo anno si sono avuti i primi risultati di valutazione diagnostica di quanto precedentemente prodotto.

In particolare, per le singole linee:

1) Sono proseguiti gli studi per lo sviluppo di metodologie specifiche per il rilevamento virale e anticorpale nelle infezioni da virus epatitici (HBV, HAV, HDV, HCV) e sul significato diagnostico e prognostico dei relativi marcatori. E' stata osservata una correlazione fra persistenza di HBV-DNA ed antigeni PreS1-PreS2 in campioni sierologici seriatati nel corso di infezione cronica da HBV. Nel caso di superinfezione da HDV, anche in presenza di soli anticorpi anti-HDV, viene inibita la replicazione dell'HBV helper. Sono stati messi a punto protocolli di PCR per il rilevamento dell'RNA dell'HCV in sieri di soggetti infetti. La presenza di HCV-RNA in individui "portatori" è stata valutata in rapporto ai diversi "pattern" anticorpali.

2) Sono state applicate tecniche biochimiche e molecolari per la classificazione tassonomica di *Leptospire*. Lo studio dei profili di acidi grassi di ceppi tipo di *Leptospira* mediante gas cromatografia liquida (GLC-FAME) ha permesso di differenziare 17 gruppi di relazione i cui profili possono essere utilizzati come chiave chemiotassonomica per la classificazione fenotipica di ceppi di *Leptospira*. Mutanti antigeniche di *Leptospira*, selezionate in presenza di anticorpi fattoriali, mostrano profili cromosomiali e proteici diversi dei ceppi parentali.

3) Sono stati utilizzati anticorpi monoclonali specifici, precedentemente preparati e caratterizzati, per purificare l'antigene 5 e l'antigene B di *Echinococcus granulosus*. E'

stata inoltre applicata la tecnica dell' "immunoblotting" per la diagnosi immunologica della idatidosi umana.

4) E' stata messa a punto una metodica PCR per l'identificazione rapida di ceppi di poliovirus isolati da pazienti e dall'ambiente. Questa metodica permette di identificare sia il sierotipo virale sia l'origine selvaggia o vaccinale dei ceppi. Sono stati espressi in un sistema baculovirus ricombinante due frammenti della proteina VP4 del capsido esterno del *Rhesus rotavirus*, dei quali è stato valutato il potere di indurre anticorpi neutralizzanti mono ed eterotipici.

5) Sono state prodotte e in parte sequenziate sonde di DNA specifiche per alcune specie di *Trichinella*. Diagnosi rapida di specie su singole larve isolate da materiale biologico infetto è stata effettuata con PCR. E' stata messa a punto e applicata su sieri umani una sierodiagnosi con metodica ELISA che ha permesso di diagnosticare casi autoctoni di cisticercosi umana da *Taenia solium*, ritenuta scomparsa in Italia.

6) Al fine di caratterizzare gli antigeni di *Pneumocystis carinii* sono stati preparati due anticorpi monoclonali che risultano specifici per antigeni di superficie di cisti di origine murina.

7) E' stata applicata la metodica PCR per valutare in casi di doppia reattività sierologica HIV-1/HIV-2 la reale doppia infezione. Su prelievi sequenziali da colture di linfociti di questi casi si è rilevata la sola presenza del provirus dell'HIV-1, suggerendo la possibilità di una differente adattabilità in coltura dell'HIV-1 rispetto all'HIV-2, o una possibile interferenza fra i due virus. E' in corso la messa a punto della metodica del sequenziamento di una regione ipervariabile (corrispondente al V3 della gp120) del genoma di HIV-1 per studiare la variabilità di diversi isolati e identificare le varianti più comuni.

8) E' stata valutata l'applicazione diagnostica di sonde specifiche di *Leishmania infantum*, precedentemente isolate e caratterizzate, su materiale biotico prelevato da

lesioni cutanee umane e da linfonodi di cani. E' proseguita l'attività relativa all'allestimento di una criobanca nazionale di *Entamoeba histolytica* finalizzata alla identificazione, mediante analisi elettroforetica di particolari isoenzimi, dei ceppi patogeni e non patogeni.

9) Nel campo dei batteri anaerobi, è stata costruita una sonda di DNA specifica per il gene responsabile della produzione di  $\beta$ -lattamasi in *Bacteroides fragilis*. Tale sonda è stata utilizzata per la rilevazione del gene della  $\beta$ -lattamasi in numerosi ceppi di *B. fragilis* resistenti alle cefalosporine. La  $\beta$ -lattamasi prodotta in *Escherichia coli* contenente il plasmide ricombinante (con il frammento di DNA di *B. fragilis*) presenta caratteristiche uguali a quelle dell'enzima del ceppo originale.

Borzoni, F., Gradoni, L., Gramiccia, M., Maccioni, A., Valdes, E., Loddo, S. (1991). A case of lingual and palatine localization of a viscerotropic *Leishmania infantum* zymodeme in Sardinia, Italy. *Trop. Med. Parasitol.*, 42 (3): 193-194.

Cacciapuotì, B., Ciceroni, L., Barbini Attard, D. (1991). Fatty acid profiles, a chemotaxonomic key for the classification of strains of the family *Leptospiraceae*. *Int. J. System. Bacteriol.*, 41 (2): 295-300.

Chiaromonte, M., Moschen, M.E., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Bertin, T., Renzulli, G., Ngatchu, T., Chionne, P., Trivello, R., Naccarato, R. (1991). Changing epidemiology of hepatitis A virus (HAV) infection: a comparative seroepidemiological study (1979 vs 1989) in north-east Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23 (6): 344-346.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Caparaso, N., Coppola, R., Craxì, A., Gaeta, G.B., Sagnelli, E., Zanetti, A.R. (1991). Hepatitis C virus infection in Italy: A multicentric seroepidemiological study. (A report from the HCV study of the Italian Association for the Study of the Liver). *Ital. J. Gastroenterol.*, 23: 555-558.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Chionne, P., Kaptue, L., Lantum, D., Naccarato, R. (1991). Is the spread of hepatitis C virus parallel to that of hepatitis B virus? A comparative seroepidemiological study in an endemic area (Cameroon). *Immunol. Infect. Dis.*, 1: 91-94.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Lantum, D., Kaptue, L., Chionne, P., Conti, S., Sarrecchia, B., Naccarato, R. (1991). Hepatitis B virus infection in Cameroon: A seroepidemiological survey in city school children. *J. Med. Virol.*, 33: 95-99.

Chiaromonte, M., Trivello, R., Stroffolini, T., Moschen, M.E., Rapicetta, M., Bertin, T., Renzulli, G., Chionne, P., Ciccaglione, A.R., Naccarato, R. (1991). Changing pattern of hepatitis B infection in children: a comparative seroepidemiological study (1979 vs 1989) in north-east Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23 (6): 347-350.

Corona, R., Prignano, G., Mele, A., Gentili, G., Caprilli, F., Franco, E., Ferrigno, L., Giglio, A., Titti, F., Bruno, C., Verani, P., Pasquini, P. (1991). Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol. Infect.*, 107: 667-672.

De Mattia, D., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Amendola, F., Arcamone, G.P., Burattini, M.G., Compagnone, A., Di Bitonto, G., Manzionna, M.M., Schettini, F. (1991). Decline in the exposure to hepatitis A virus infection among children in Bari. *Riv. Ital. Pediatr.*, 17: 213-215.

Dharakul, T., Labbe, M., Cohen, J., Bellamy, A.R., Street, J.E., Mackow, E.R., Fiore, L., Rott, L., Greenberg, H.B. (1991). Immunization with baculovirus-expressed recombinant rotavirus proteins VP1, VP4, VP6 and VP7 induces CD8<sup>+</sup> T lymphocytes that mediate clearance of chronic rotavirus infection in SCID mice. *J. Virol.*, 65 (11): 5928-5932.

Equestre, M., Genovese, D., Cavaliere, F., Fiore, L., Santoro, R., Perez Bercoff, R. (1991). Identification of a consistent pattern of mutations in neurovirulent variants derived from the Sabin vaccine strain of poliovirus type 2. *J. Virol.*, 65 (5): 2707-2710.

Fiore, L., Greenberg, H.R., Mackow, E.R. (1991). The VP8 fragment of VP4 is the rhesus rotavirus hemagglutinin. *Virology*, 181: 553-563.

Gramiccia, M., Ben-Ismaïl, R., Gradoni, L., Ben Rachid, M.S., Ben Said, M. (1991). A *Leishmania infantum* enzymatic variant, causative agent of cutaneous leishmaniasis in north Tunisia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85: 370-371.

La Rosa, G., Pozio, E., Barrat, J., Blancou, J. (1991). Identification of sylvatic *Trichinella* (T3) in foxes from France. *Vet. Parasitol.*, 40: 113-117.

La Rosa, G., Pozio, E., Rossi, P. (1991). Biochemical resolution of European and African isolates of *Trichinella nelsoni* Britov and Boev, 1972. *Parasitol. Res.*, 77: 173-176.

Mastrantonio, P., Congiu, M.E., Selander, R.K., Caugant, D.A. (1991). Genetic relationship among strains of *Neisseria meningitidis* causing disease in Italy, 1984-7. *Epidemiol. Infect.*, 106: 143-150.

Pozio, E. (1991). La volpe (*Vulpes vulpes* L.) principale serbatoio della trichinellosi in Italia. *Hystrix*, 3: 175-186.

Pozio, E., La Rosa, G. (1991). Characterization of *Trichinella* isolates. Extrinsic characters as useful tool for the characterization of *Trichinella* isolates. *Helminthologia*, 28: 49-52.

Pozio, E., La Rosa, G., Verster, A. (1991). Identification by isoenzyme patterns of two gene pools of *Trichinella nelsoni* in Africa. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 85 (2): 281-283.

Rapicetta, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Chionne, P., Ciccaglione, A.R., Lantum, D., Chiaramonte, M. (1991). Age- and sex-related study of HBV-DNA in HBsAg asymptomatic children from an endemic area (Cameroon). *Ann. Trop. Paediatr.*, 11: 325-329.

Sagnelli, E., Felaco, F.M., Rapicetta, M., Stroffolini, T., Petruzzello, A., Annella, T., Chionne, P., Pasquale, G., Filippini, P., Peinetti, P., Aprea, L., Sarrecchia, B., Piccinino, F., Giusti, G. (1991). Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg-chronic carriers. *Infection*, 19 (3): 155-158.

Siracusano, A., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Riganò, R., Teggi, A., De Rosa, F., Vicari, G. (1991). Detection of antibodies against *Echinococcus granulosus* major antigens and their subunits by immunoblotting. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85: 239-243.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Craxì, A., Franco, E., Rapicetta, M., Trivello, R., De Mattia, D., Mura, I., Giammanco, A., Rigo, G., Scarpa, B. (1991). Baseline sero-epidemiology of hepatitis B virus infection in children and in teenagers in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J. Infect.*, 22: 191-199.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Franco, E., Rapicetta, M., De Mattia, D., Mura, I., Trivello, R., Giammanco, A., Rigo, G., Scarpa, B. (1991). Baseline seroepidemiology of hepatitis A virus infection among children and teenagers in Italy. *Infection*, 19 (2): 97-100.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Sarrecchia, B., Chionne, P., Lantum, D., Naccarato, R. (1991). A high degree of exposure to hepatitis A virus infection in urban children in Cameroon. *Microbiologica*, 14: 199-203.

Taliani, G., Rapicetta, M., Francisci, T., Xiang, J., Sarrecchia, B., De Bac, C., Stagni, G. (1991). Correlation of preS antigens and clinical status during chronic hepatitis B virus infection. *Med. Microbiol. Immunol.*, 180: 239-248.

Tamburrini, E., De Luca, A., Ventura, G., Maiuro, G., Siracusano, A., Ortona, E., Antinori, A. (1991). Macrofagi di soggetti adulti sani rilasciano TNF-alpha dopo esposizione a *Pneumocystis carinii* di origine murina. Studio preliminare. *Medicina*, 10: 393-394.

Tamburrini, E., De Luca, A., Ventura, G., Maiuro, G., Siracusano, A., Ortona, E., Antinori, A. (1991). *Pneumocystis carinii* stimulates *in vitro* production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by human macrophages. *Med. Microbiol. Immunol.*, 180: 15-20.

Tassi, C., Pozio, E., Pelliccia, D., Bruschi, F. (1991). Evaluation of some immunological parameters in trichinellosis patients with periorbital oedema. *Clin. Chem. Enzymol. Commun.*, 4: 1-7.

Zarlenga, D.S., Al-Yaman, F., Minchella, D.J., La Rosa, G. (1991). A repetitive DNA probe specific for a North American sylvatic genotype of *Trichinella*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 48: 131-138.

**PROGETTO PATOLOGIA NON INFETTIVA**

*Direttore:* Cesare PESCHLE



**Sottoprogetto 1:  
Fisiopatologia cellulare**

**Coordinatore:  
Giuliano D'Agnolo**

Il sottoprogetto ha lo scopo di utilizzare un approccio cellulare e molecolare allo studio di alcuni problemi biologici di rilevante interesse sanitario, e 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 dalla purificazione dei progenitori emopoietici del sangue periferico adulto normale. La crescita dei progenitori purificati richiede, oltre agli usuali fattori emopoietici, anche fattori di crescita permissivi come il bFGF e il ligando del proto-oncogene kit. L'interazione tra cellule ed effettori ha evidenziato che l'espressione dei recettori di questi ultimi avviene secondo un modello di transattivazione a cascata. In particolare, per il recettore della transferrina si è potuto dimostrare che l'attivazione della proliferazione nei linfociti T è seguita da un'attivazione trascrizionale del gene del recettore della transferrina cui fa seguito l'attivazione di una proteina citoplasmatica "iron-regulatory-element binding protein", che è presente in forma inattiva nelle cellule quiescenti. L'effetto dei radicali dell'ossigeno e della proteina gp120 del virus HIV sull'organizzazione della membrana cellulare è stato studiato con tecniche EPR. Con tecniche NMR è stata studiata l'interazione del virus HIV-1 con cellule linfoblastoidi suscettibili e gli effetti metabolici dell'infezione virale in eritrociti di pazienti ipertesi. La stessa tecnica è stata applicata alla messa a punto di metodi di spettroscopia localizzata e "imaging" per la caratterizzazione metabolica e tessutale di tumori murini e allo studio delle chemioresistenze in cellule leucemiche umane. I meccanismi di fusione virus-cellula sono stati studiati mettendo in evidenza processi di regolazione allosterica delle attività enzimatiche delle proteine virali.

**Pubblicazioni:**

Battistini, A., Coccia, E.M., Marziali, G., Bulgarini, D., Scalzo, S., Fiorucci, G., Romeo, G., Affabris, E., Testa, U., Rossi, G.B., Peschle, C. (1991). Intracellular heme coordinately modulates globin chain synthesis, transferrin receptor number, and ferritin content in differentiating Friend erythroleukemia cells. *Blood*, 78 (8): 2098-2103.

Battistini, A., Marziali, G., Albertini, R., Habetswallner, D., Bulgarini, D., Coccia, E.M., Fiorucci, G., Romeo, G., Orsatti, R., Testa, U., Affabris, E., Peschle, C., Rossi, G.B. (1991). Positive modulation of hemoglobin, heme, and transferrin receptor synthesis by murine interferon- $\alpha$  and- $\beta$  in differentiating Friend cells: pivotal role of heme synthesis. *J. Biol. Chem.*, 266 (1): 528-535.

Bozzi, A., Ferretti, A., Di Vito, M., Podo, F., Strom, R. (1991). NMR studies of glucose metabolism in normal and G6PD-deficient human erythrocytes exposed to oxidative stress. *Ital. J. Biochem.*, 40 (4): 276-278.

Canese, R., Podo, F. (1991). Assessment of signal localization by surface coil in horizontal bore MRI/MRS system for studies on tumors implanted in small animals. *Eurospin Q.*, 27: 47-52.

Canese, R., Podo, F. (1991). Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare localizzata *in vivo*. Principi chimici e problemi quantitativi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 675-708.

Dalocchio, F., Bellini, T., Martuscelli, G., Baiocchi, M., Tomasi, M. (1991). Allosteric inhibition of the water-soluble C-terminal fragment of Sendai virus neuraminidase. *Biochem. Int.*, 25 (4): 663-668.

Federico, M., Maggiorella, M.T., Sulli, N., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Rossi, G.B., Verani, P. (1991). Metabolic and structural effects of HIV infection in human peripheral blood mononuclear cells can be monitored with  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. *J. AIDS*, 4 (11): 1073-1081.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Montesoro, E., Valtieri, M., Mastroberardino, G., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Purification of human hemopoietic progenitors from adult and cord blood. In: *The regulation of hemoglobin switching*. Proceedings of the seventh conference on hemoglobin switching, held in Airlie, Virginia, September 8-11, 1990. G. Stamatoyannopoulos, A.W. Nienhuis (Eds). Baltimore (USA), The Johns Hopkins University Press. p. 490-502.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Montesoro, E., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Pure hemopoietic progenitor/stem cells: a fundamental tool for cellular and molecular studies on hematopoiesis. In: *DNA analysis of genetic diseases: state of the art in Italy*. Proceedings of the third Italian meeting. Spoleto, April 17-19, 1991. C. Camaschella, M. Furber, P. Merlin, M. Pirastu (Eds). Milan, Amity. (Amity Rassegna Scientifica, 6). p. 158-162.

Gabbianelli, M., Valtieri, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale emopoietica umana, normale e leucemica. *Haematologica*, 76 (Suppl. 3): 293-302.

Howe, F.A., Canese, R., Podo, F., Griffiths, J.R. (1991). ISIS localization using a surface coil: a two centre trial with a gel phantom. *Eurospin Q.*, 27: 45-46.

Luciani, A.M., Rosi, A., Maggiorella, M.T., Federico, M., Sulli, N., Verani, P., Rossi, G.B., Viti, V., Guidoni, L. (1991). Interaction of HIV-1 with susceptible lymphoblastoid cells <sup>1</sup>H NMR studies. *FEBS Lett.*, 285 (1): 11-16.

Mariutti, G., Guidoni, L., Viti, V. (1991). Studio di <sup>23</sup>Na e <sup>31</sup>P NMR su alterazioni di equilibri cellulari transmembrana prodotti dall'ipertermia e irraggiamento X. In: *Atti del V Convegno Nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 441-444.

Peschle, C. (1991). Purificazione delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici umani: una nuova frontiera per la ricerca biologica e clinica. In: *I modificatori della risposta biologica*. Presentazione di Leonardo Santi. Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche. p. 115-122.

Sargiacomo, M., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Camagna, A., Peschle, C. (1991). Pure human hematopoietic progenitors: direct inhibitory effect of transforming growth factors- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 628: 84-91.

Testa, U., Kühn, L., Petrini, M., Quaranta, M.T., Pelosi, E., Peschle, C. (1991). Differential regulation of iron regulatory element-binding protein(s) in cell extracts of activated lymphocytes versus monocytes-macrophages. *J. Biol. Chem.*, 266 (21): 13925-13930.

Testa, U., Petrini, M., Quaranta, M.T., Pelosi, E., Kühn, L., Peschle, C. (1991). Differential regulation of iron-responsive element-binding protein in activated lymphocytes versus monocytes-macrophages. In: *Current studies in hematology and blood transfusion*. A. Hässing, P. Lundsgaard-Hansen (Eds). Basel (Switzerland), Karger. Vol. 58, p. 158-163.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale/progenitrice normale, mielodisplastica e leucemica. In: *Sindromi mielodisplastiche*. Pavia, EMP Edizioni Medico Scientifiche. (Progressi in Ematologia Clinica). Vol. 10, p. 49-56.

**Sottoprogetto 2:  
Immunologia**

**Coordinatore:  
Giuseppe Vicari**

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi immunologici di difesa contro i tumori sono state caratterizzate a livello fenotipico e funzionale sottopopolazioni linfocitarie (NK, T, TNK) del sangue circolante, che, pur possedendo fenotipi differenti (CD56<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup> TCR  $\gamma/\delta$ <sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> TCR  $\alpha/\beta$ <sup>+</sup>), mostrano analogo attività citotossica naturale (non MHC ristretta).

E' proseguito inoltre lo studio del ruolo svolto da alcune molecole di superficie (CD2 e LFA-1) nei meccanismi di citotossicità mediati da cellule NK.

L'analisi del fenomeno della chemioresistenza in cellule tumorali umane, condotta precedentemente con l'utilizzo di sonde immunologiche (anticorpi monoclonali), è proseguita con l'impiego di una sonda genetica rappresentata da un clone (PBL 32) di cDNA umano di 2.2-kb che codifica per il "lymphocyte homing receptor" (LHR). Le analogie tra questo recettore e la glicoproteina di superficie perduta dalle cellule multichemioresistenti (MDR), già intraviste con l'impiego delle sonde immunologiche, sono state pienamente confermate.

Nell'ambito delle ricerche sui meccanismi di regolazione della risposta immunitaria sono state confermate ed estese le precedenti osservazioni su un effetto immunopotenziante di mannoproteine purificate della parete cellulare di *Candida albicans* sulla induzione di una risposta anticorpale primaria *in vitro*. E' stata valutata inoltre la funzione dei linfociti B in pazienti affetti da *Lupus sistemico eritematoso* e da Sclerodermia.

Nell'ambito dell'allergologia sono stati valutati gli effetti della immunoterapia sulla cutireattività e sui livelli di IgE e IgG specifiche in soggetti con pollinosi da olivo. E' stata inoltre completata la messa a punto di metodi immunoenzimatici per la standardizzazione di estratti allergenici di *Parietaria judaica* e *Olea europea*.

Infine, l'utilizzo di tecniche diagnostiche avanzate ha reso possibile la valutazione della percentuale di immunoglobuline positive per anticorpi anti-HCV e

l'effettuazione di due studi sieroepidemiologici, di cui uno sulla immunità antidifterica su una popolazione selezionata di soggetti normali ed uno retrospettivo sulla incidenza di anticorpi anti-HCV in un gruppo di circa 2.000 pazienti sottoposti a trasfusione di sangue, nel periodo 1979-1989, in occasione di intervento di cardiocirurgia a cuore aperto.

*Pubblicazioni:*

Arancia, G., Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Cerruti, G., Favre, A., Zeromski, J., Grossi, C.E., Moretta, A. (1991). Morphological features of cloned lymphocytes expressing  $\gamma/\delta$  T cell receptors. *Eur. J. Immunol.*, 21: 173-178.

Arancia, G., Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Cerruti, G., Moretta, A., Grossi, C.E. (1991). Growth features of T-cell receptor gamma/delta-positive cell clones. *Immunol. Res.*, 10: 331-333.

Arancia, G., Sirianni, M.C., Malorni, W., Soddu, S., Crateri, P., Fiorentini, C., Aiuti, F., Donelli, G. (1991). Suicide behavior of target cells after binding with natural killer cells. *Blood Cells*, 17: 159-172.

Cenciarelli, C., Currier, S.J., Willingham, M.C., Thiebaut, F., Germann, U.A., Rutherford, A.V., Gottesman, M.M., Barca, S., Tombesi, M., Morrone, S., Santoni, A., Mariani, M., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Cianfriglia, M. (1991). Characterization by somatic cell genetics of a monoclonal antibody to the *MDR1* gene product (P-glycoprotein): determination of P-glycoprotein expression in multi-drug-resistant KB and CEM cell variants. *Int. J. Cancer*, 47: 533-543.

Cianfriglia, M., Cenciarelli, C., Tombesi, M., Barca, S., Mariani, M., Morrone, S., Santoni, A., Samoggia, P. (1990). Murine monoclonal antibody recognizing a 90 kilodaltons cell surface determinant selectively lost by multidrug resistant cell variants of CEM cells. *Int. J. Cancer*, 45: 95-104.

Cianfriglia, C., Yassen, A., Tombesi, M., Barca, S., Samoggia, P., Caserta, M. (1991). Expression of lymphocyte homing receptor gene is lost in multi-drug-resistant variants of the human T-lymphoblastoid CCRF-CEM cells. *Int. J. Cancer*, 49: 394-397.

Di Felice, G., Tinghino, R., Federico, R., Afferni, C., Liberatore, P., Pini, C. (1991). Use of monoclonal antibodies for the characterization of allergenic extracts. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (1): 183-187.

Gentili, G., Wirz, M., Fuiano, L., Puccinelli, M., Mele, C., Collotti, C. (1991). Valutazione di un kit commerciale (Vacci-test T) per la misura della antitossina tetanica. *Ligand Q.*, 10 (1): 107-108.

Gentili, G., Wirz, M., Puccinelli, M., Mele, C., Collotti, C., Vicari, G. (1991). Detection of anti-HIV antibodies in immunoglobulin preparations: the significance of antibodies to the HIV-envelope. *Biologicals*, 19: 197-202.

Lucarelli, S., Zingoni, A.M., Quintieri, F., Frediani, T., Barbato, M., Curti, L., Cardi, E. (1991). Valutazione degli anticorpi specifici della classe IgG, IgA ed IgM (ELISA) in bambini con allergia al latte vaccino e/o all'uovo. *Aggiorn., Pediatr.*, 42: 1-8.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Giordani, L., Torosantucci, A., Cassone, A. (1991). Enhancing effect of *Candida albicans* mannoproteins on the induction of a primary antibody response in cultures of human lymphocytes. *Cytotechnology*, 5: S130-131.

Macchia, L., Caiaffa, M.F., Di Felice, G., Pini, C., Bariletto, G., Strada, S., Tursi, A. (1991). Changes in skin reactivity, specific IgE and IgG levels after one year of immunotherapy in olive pollinosis. *Allergy*, 46: 410-418.

Pini, C., Tinghino, R., Sallusto, F., Di Felice, G. (1991). Allergens and atopic disease. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 265-274.

Viora, M., Luzzati, A.L. (1991). Human monoclonal antibodies: current status of research. *EOS - J. Immunol. Immunopharmacol.*, 11 (4): 152-157.

Wirz, M., Schinaia, N., Gentili, G., Collotti, C., Vicari, G. (1991). Infezioni da HIV trasmissibili con sangue ed emoderivati: epidemiologia e prevenzione. *Ligand Q.*, 10 (5): 627-635.

**Sottoprogetto 3:  
Malattie ereditarie congenite  
e errori congeniti  
del metabolismo**

**Coordinatore:  
Cesare Peschle**

Sono proseguiti gli studi sulla riattivazione della emoglobina fetale (HbF) in colonie eritroidi originate da progenitori adulti purificati o non purificati. In particolare è stata valutata l'influenza dello "stem cell factor" (SCF o MGF) sulla produzione di HbF in colonie BFU-E purificate: l'aggiunta di questo fattore determina un incremento dose-dipendente della HbF in presenza di dosi saturanti di eritropoietina (Ep). L'effetto è potenziato in presenza di dosaggi elevati di IL-3/GM-CSF. E' stata anche studiata l'espressione dei geni  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  in fase embrionale-fetale: nelle prime 5-6 settimane di vita, il livello di mRNA dei due geni è identico, ma dalle 8 settimane in poi si nota espressione prevalente del gene  $\alpha_2$ .

Per quanto riguarda le sindromi talassemiche, è proseguito lo studio della eterogeneità genetica della  $\alpha$ -talassemia in soggetti pugliesi. I dati sinora ottenuti hanno messo in evidenza una prevalenza di difetti delezionali ( $\alpha^{3.7}$  e  $\alpha^{20.5}$ ) che caratterizzano più dell'80% dei cromosomi. Sono stati evidenziati anche difetti non delezionali e di essi il più frequente è quello riconosciuto dall'enzima di restrizione HpH I. Per quanto riguarda uno studio sulle mutazioni  $\beta$ -talassemiche, la ricerca è stata focalizzata sull'analisi molecolare delle mutazioni nell'area di Roma. Lo studio dei cromosomi di 50 pazienti affetti dal morbo di Cooley ha messo in evidenza 8 mutazioni, 4 di tipo  $\beta^0$  e 4  $\beta^+$  associate in modo da dare origine a 17 differenti genotipi. La mutazione prevalente è la "non-sense" al codon 39, che caratterizza il 40% dei cromosomi esaminati.

Nel campo degli studi sul meccanismo di azione di peptidi di cereali tossici nelle celiachia, è stato dimostrato che alcuni digesti prolaminici di cereali hanno elevata esistente fra sequenze amminoacidiche e tossicità delle gliadine sono stati sintetizzati due peptidi di 11 e 14 amminoacidi in cui sono presenti sequenze significative per l'espressione della tossicità e sono stati saggiati con test di agglutinazione su cellule K562(S) dimostrando un'elevata attività agglutinante.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale della fibrosi cistica, è stato effettuato il dosaggio di alcuni enzimi (fosfatasi alcalina e suoi isoenzimi, gamma glutamil peptidasi) su liquido amniotico a differenti età gestazionali. Nel II trimestre di gravidanza, sono risultati prevalentemente presenti e in quantità costante due isoenzimi della fosfatasi alcalina: il primo sensibile all'inibizione da parte della fenilalanina, il secondo dell'omoarginina. I livelli di attività gamma glutamilpeptidasi sono aumentati nel II trimestre di gestazione ma poi tendono a scendere; invece l'attività fosfatasi totale è costante fino alla 29<sup>a</sup> settimana, poi tende ad aumentare.

Per studiare i meccanismi che regolano l'espressione dei geni della coagulazione, sono state utilizzate linee umane di epatoma, trattate con citochine e fattori di crescita modulanti l'espressione dei geni espressi nel fegato. I dati hanno messo in evidenza che l'IL-6 produce un aumento dell'espressione di fibrinogeno di circa 10 volte mentre il TGF- $\beta$  ha effetto inibitorio e quindi sembra esercitare un controllo a feedback negativo. Il gene del fattore VII è inibito da TGF- $\beta$ , ma non è stimolato da IL-6.

E' inoltre iniziata la determinazione delle sequenze dei geni dei fattori VII e X: per quest'ultimo è stata isolata e clonata da una libreria genomica una regione di circa 3 kb posta in 5' al gene del fattore X.

Infine, è terminato lo studio mediante PCR su due gruppi di pazienti emofilici, trattati fra il '79 e l'84 con fattore VIII non inattivato al calore, e identificati come positivi e negativi in base ai test sierologici per l'AIDS. E' risultato che nei pazienti sieropositivi la popolazione NK (CD56<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup>) è significativamente ridotta.

Per quanto riguarda la regolazione ed espressione dei geni nelle cellule eucariotiche, sono stati creati dei promotori chimerici per approfondire gli aspetti quantitativi della trascrizione. Promotori modificati, contenenti una sequenza "OTF binding" inducono un aumento notevole dell'espressione genetica. Dal punto di vista strutturale, è stato

dimostrato che promotori chimerici differenti hanno "pattern" diversi di legame DNA-proteine. E' stata anche individuata una sequenza "consensus" di 5 nt per un fattore eritroide specifico che sembra svolgere un ruolo essenziale nella modulazione della risposta regolativa.

Per quanto riguarda gli studi della denaturazione ossidativa *in vitro* di eritrociti normali e patologici, per chiarire i meccanismi fra agenti ossidanti e proteine del citoscheletro, è stato fatto uno studio di correlazione fra stato metabolico dell'eritrocita e modificazioni del quadro elettroforetico delle proteine di membrana. Sono state osservate formazioni di polimeri ad alto peso molecolare e prodotti di degradazione della spettrina e della banda 3. A tali alterazioni corrispondevano a livello morfologico un tipico rigonfiamento cellulare e una modificazione delle interazioni fra spettrina ed actina.

*Pubblicazioni:*

Battistini, A., Coccia, E.M., Marziali, G., Bulgarini, D., Scalzo, S., Fiorucci, G., Romeo, G., Affabris, E., Testa, U., Rossi, G.B., Peschle, C. (1991). Intracellular heme coordinately modulates globin chain synthesis, transferrin receptor number, and ferritin content in differentiating Friend erythroleukemia cells. *Blood*, 78 (8): 2098-2103.

Battistini, A., Marziali, G., Albertini, R., Habetswallner, D., Bulgarini, D., Coccia, E.M., Fiorucci, G., Romeo, G., Orsatti, R., Testa, U., Affabris, E., Peschle, C., Rossi, G.B. (1991). Positive modulation of hemoglobin, heme, and transferrin receptor synthesis by murine interferon- $\alpha$  and interferon- $\beta$  in differentiating Friend cells. Pivotal role of heme synthesis. *J. Biol. Chem.*, 266 (1): 528-535.

Caprari, P., Bozzi, A., Ferroni, L., Giuliani, A., Furciniti La Chiusa, B., Strom, R., Salvati, A.M. (1991). Membrane alterations in G6PD- and PK-deficient erythrocytes exposed to oxidizing agents. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 45: 16-27.

Crema, A., Fabozzi, G., Ottolenchi, S. (1991). Il frammento 5' terminale del promoter del gene  $\epsilon$  globinico stimola la trascrizione del DNA in un vettore chimerico  $\epsilon/\text{A}\gamma$ . In: *Atti del Convegno congiunto SIBBM AGI*. Porto Conte, 2-5 ottobre 1991. Roma, Società Italiana di Biofisica e Biologia Molecolare - Associazione Genetica Italiana p. 111-112.

Dessi, M.R., De Vincenzi, M., Mancini, E., Pogna, N.E., Redaelli, R. (1991). Effect of gliadin-derived peptides from mutant *bread* wheat lines on K562S cells. *Ital. J. Biochem.*, 40 (3): 181A-183A.

Dessi, M.R., Maialetti, F., Mancini, E., Cardarelli, M., De Vincenzi, M. (1991). Cell agglutinating activity of purified prolamin-peptides from cereal toxic for human celiac intestinal mucosa. *Ital. J. Biochem.*, 40 (3): 186A-188A.

Dessi, M.R., Maialetti, F., Mancini, E., De Vincenzi, M. (1991). Antagonist factors in prolamin-peptides from *durum* wheats of the agglutinating activity on K562S cells. *Ital. J. Biochem.*, 40 (3): 183A-185A.

De Vincenzi, M., Dessi, M.R. (1991). Botanical flavouring substances used in foods: proposal of classification. *Fitoterapia*, 62 (1): 39-46.

De Vincenzi, M., Maialetti, F., Di Pasquale, M., Dessi, M.R. (1991). Monograph of botanical flavouring substances used in food. Part. 1. *Fitoterapia*, 62 (1): 47-63.

Ferroni, L., Giuliani, A., Marini, S., Caprari, P., Salvati, A.M., Condò, S.C., Ramacci, M.T., Giardina, B. (1991). A new monoclonal antibody to an age sensitive band 3 transmembrane segment. In: *Red blood cell aging*. M. Magnani, A. De Flora (Eds). New York, Plenum Press. p. 351-356.

Severini, G., Malaguti Aliberti, L., Di Giovannandrea, R. (1991). Diagnostic aspects of alkaline phosphatase: separation of isoenzymes in normal and pathological human serum by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 563: 147-152.

**Sottoprogetto 4:  
Malattie cardiovascolari  
e degenerative**

**Coordinatore:  
Alfredo Cantafora**

Le cinque linee di ricerca attivate nell'ambito di questo sottoprogetto hanno dato luogo ad interessanti risultati sperimentali e a varie pubblicazioni apparse su riviste nazionali e internazionali. Fra i risultati conseguiti si vuole mettere in evidenza la messa a punto di un modello sperimentale per lo studio delle alterazioni del metabolismo lipoproteico nel corso dell'invecchiamento, di immediata utilità nell'approfondire i meccanismi che conducono ad un aumento dei livelli di colesterolo plasmatico e dell'incidenza delle patologie aterosclerotiche nei soggetti anziani.

Risultati molto interessanti sono stati ottenuti anche nello studio sull'insorgenza precoce di patologie aterosclerotiche in relazione alla diffusione nella popolazione di particolari genotipi dell'apolipoproteina B. A tal riguardo lo studio in corso sul polimorfismo genetico dell'apolipoproteina B, giunto a comprendere 80 nuclei familiari (e circa 250 soggetti), ha evidenziato nella popolazione italiana una frequenza di genotipi sensibilmente diversa da quelle riportate in letteratura per popolazioni americane.

Per quel che riguarda lo studio delle degenerazioni che interessano il sistema nervoso centrale sono state messe a punto le condizioni per poter valutare sperimentalmente gli effetti della dieta sulla modulazione di enzimi tiroidei sui processi di senescenza legati a variazioni di composizione della membrana sinaptosomiale.

Sono ancora in corso di studio le fluttuazioni indotte dalla degenerazione timica su sottopopolazioni linfocitarie e l'influenza di alcuni lipidi sul decorso clinico, immunologico ed istopatologico dell'encefalite allergica sperimentale. Lo studio del ruolo dei catecoli nelle patologie cardiovascolari da stress e nelle neoplasie nervose secernenti ha evidenziato l'utilità clinica del dosaggio dei livelli plasmatici dei catecoli nella terapia dell'ipertensione essenziale con farmaci di recente introduzione e del dosaggio dei livelli urinari degli stessi catecoli per operare una diagnosi più selettiva di alcune particolari neoplasie secernenti.

*Pubblicazioni:*

Alvaro, D., Angelico, M., Cantafora, A., Gaudio, E., Gandin, C., Santini, M.T., Masella, R., Capocaccia, L. (1991). Improvement of estradiol 17-B-D-Glucuronide cholestasis by intravenous administration of dimethylethanolamine in the rat. *Hepatology*, 13: 1158-1172.

Angelico, M., Gardin, C., Canuzzi, P., Bertasi, S., Cantafora, A., De Santis, A., Quattrucci, S., Antonelli, M. (1991). Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. *Hepatology*, 14 (5): 768-775.

Belliardo, F., Bianco, R., Lucarelli, C. (1991). Micro-scale liquid chromatographic method for evaluation of labetalol concentration in plasma. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (2): 107-110.

Brega, A., Villa, P., Quadrini, G., Quadri, A., Lucarelli, C. (1991). High-performance liquid chromatographic determination of acetone in blood and urine in the clinical diagnostic laboratory. *J. Chromatogr.*, 553: 249-254.

Cantafora, A., Blotta, I., Rossi, S.S., Hofmann, A.F., Sturman, J.A. (1991). Dietary taurine content changes liver lipids in cats. *J. Nutr.*, 121: 1522-1528.

Cantafora, A., Masella, R. (1991). Metodiche HPLC per l'analisi delle specie molecolari dei fosfolipidi biliari. In: *Acidi biliari: ricerca e applicazioni terapeutiche*. A. Roda, R. Pellicciari (Eds). Bologna, Biliary Club. p. 179-198.

Clerico, A., Jenkner, A., Castello, M.A., Ciofetta, G., Lucarelli, C., Codini, M. (1991). Functionally active ganglioneuroma with increased plasma and urinary catecholamines and positive iodine 131-Meta-Iodobenzylguanidine scintigraphy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 19: 329-333.

Codini, M., Palmerini, C.A., Fini, C., Lucarelli, C., Floridi, A. (1991). High-performance liquid chromatographic method for the determination of prolyl peptides in urine. *J. Chromatogr.*, 536: 337-341.

Di Biase, A., Argiolas, L., Confaloni, A., Salvati, S. (1991). *In vivo* metabolism of fluorescent ceramide in central nervous system myelin of adult rats. *Neurochem. Res.*, 16 (5): 551-554.

Giganti, M.G., Pignatelli, E., Modesti, D., Masella, R., Cantafora, A., Verna, R. (1991). On the mechanism of aging. Age-related changes of transmembrane Na and K fluxes: their relationship with membrane and circulating lipids. In: *Biotechnology of cell regulation*. R. Verna, Y. Nishizuka (Eds). New York, Raven Press. Vol. 4, p. 457-470.

Grossi, G., Bargossi, A.M., Lucarelli, C., Paradisi, R., Sprovieri, C., Sprovieri, G. (1991). Improvements in automated analysis of catecholamine and related metabolites in biological samples by column-switching high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **541**: 273-284.

Lucarelli, C. (1991). Reliable and unexpensive HPLC determination of plasma catecholamines by a critical evaluation of methodological parameters. *G. Ital. Chim. Clin.*, **16** (1): 31-39.

Lucarelli, C., Berrini, A., Biondi, P.A., Borromeo, V., Secchi, C. (1991). HPLC purification of bovine prolactin for direct sequencing. *G. Ital. Chim. Clin.*, **16** (3): 181-184.

Lucarelli, C., Betto, P., Ricciarello, G., Grossi, G. (1991). High-performance liquid chromatographic determination of L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine ( $\alpha$ -methyldopa) in human urine and plasma. *J. Chromatogr.*, **541**: 285-296.

Lucarelli, C., De Biase, L., Santangelo, L., Floridi, A., Grossi, G., Morocutti, C., Campa, P.P. (1991). Diagnosis of pure autonomic failure by plasma catecholamines determination and autonomic nervous system provocative tests. *G. Ital. Chim. Clin.*, **16** (2): 111-117.

Lucarelli, C., Jaffrain-Rea, M.L., Floridi, A., Recchia, F., Radin, L., Rea, S. (1991). HPLC determination of urinary catecholamines and metabolites as a screening for pheochromocytoma in a patient with medullary carcinoma of the thyroid. *G. Ital. Chim. Clin.*, **16** (3): 185-192.

Masella, R., Cantafora, A. (1991). Effect of physiological membrane-damaging detergents bile salt and lysolecithin on selectivity of reacylation and deacylation of phospholipids. A study with rat liver microsomes. *Acta Toxicol. Ther.*, **12**: 197-209.

Masella, R., Cantafora, A., Cardelli, M. (1991). Purification of unsaturated long-chain acyl-CoAs by solid-phase extraction. *Clin. Chem. Enzym. Commun.*, **4**: 63-68.

Tosti-Croce, C., Lucarelli, C., Betto, P., Floridi, A., Rinaldi, R., Salvati, A., Taggi, F., Sciarra, F. (1991). Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. *Physiol. Behav.*, **49**: 685-690.

Yan, C.C., Masella, R., Sun, Y., Cantafora, A. (1991). Transport and function of taurine in mammalian cells and tissues. *Acta Toxicol. Ther.*, **12**: 277-298.

**Sottoprogetto 5:  
Basi molecolari  
delle neoplasie  
e dello sviluppo**

**Coordinatore:  
Cesare Peschle**

Lo sviluppo recente della ricerca nel settore dell'oncologia sperimentale così come della biologia dello sviluppo ha mostrato l'importanza di migliorare le nostre conoscenze sui meccanismi molecolari che governano tali fenomeni. Il contributo più grande a livello dell'oncologia è consistito nel determinare tutta una serie di anomalie molecolari caratteristiche dei vari tipi di neoplasie. Tali studi hanno altresì consentito di identificare una vasta famiglia di geni cellulari, gli oncogeni cellulari, che svolge in vario modo un ruolo chiave nel controllo della proliferazione cellulare. In maniera analoga, lo studio dei meccanismi molecolari dello sviluppo ha portato ad identificare famiglie di "master genes" che svolgono un ruolo d'importanza primaria nell'orchestrare la complessa programmazione ontogenetica che è alla base dello sviluppo.

Nell'ambito di tale tipo di problematiche si muovono le cinque linee di ricerca afferenti al sottoprogetto. La prima di tali linee di ricerca, intitolata "Le basi molecolari dello sviluppo: gli omeogeni", è centrata sullo studio di alcuni omeogeni in vari sistemi cellulari. In tal senso particolarmente rilevanti sono stati gli studi condotti sulle omeoproteine codificate da alcuni geni del locus HOX-4; tali studi hanno mostrato che le omeoproteine umane HOX-4C e HOX-4D sono fattori di trascrizione sequenza-specifici. Ugualmente interessanti sono gli studi che hanno permesso di dimostrare l'espressione di molti geni del "cluster" HOX-2 in cellule emopoietiche umane normali e leucemiche; in particolare è stato evidenziato un possibile ruolo di alcuni omeogeni del "cluster" HOX-2 nel controllo della proliferazione delle cellule emopoietiche normali e leucemiche. In tal senso sembrano ugualmente promettenti gli studi da poco iniziati miranti a chiarire un possibile ruolo svolto da alcuni omeogeni del "cluster" HOX-2 nel controllo della proliferazione e differenziazione di progenitori emopoietici umani purificati ad omogeneità.

La seconda linea di ricerca, intitolata "Ruolo dei proto-oncogeni nell'ematopoiesi e nello sviluppo ontogenetico umano", ha fornito risultati di interesse riguardo al ruolo svolto dai proto-oncogeni c-myb e c-fes nel controllo delle

fasi precoci del differenziamento emopoietico. Tali studi hanno tratto vantaggio dallo sviluppo di una metodica molto efficiente di purificazione dei progenitori emopoietici umani normali a partire dal sangue periferico.

La terza linea di ricerca, intitolata "Caratterizzazione biologico-molecolare di varianti metastatizzanti di cellule eritroleucemiche di Friend", è focalizzata sullo studio di alcune caratteristiche molecolari di varianti metastatizzanti di cellule eritroleucemiche di Friend.

Per quanto riguarda la linea di ricerca 5.4, sono stati pubblicati i dati relativi allo studio ultrastrutturale dei glicosaminoglicani solfati nella membrana basale degli adenocarcinomi rettali e sull'espressione della regione organizzatrice nucleolare nella mucosa reticolare normale, displastica e neoplastica. Prosegue il follow-up dei pazienti esaminati.

E' inoltre proseguito lo studio sull'istochimica e immunoistochimica ultrastrutturale dei componenti della matrice extracellulare. In particolare è stata messa a punto una tecnica per l'evidenziazione dei glicosaminoglicani attraverso l'uso di cloruro di cetipiridinio.

La quinta linea di ricerca, intitolata "Studio di modelli embrionali umani e murini *in vitro*: sviluppo e differenziamento ematopoietico nel fegato e in linee embrionali staminali totipotenti", è rivolta allo studio dei meccanismi di controllo dell'emopoiesi epatica fetale. In particolare è stata messa a punto una metodica semplice, ma efficiente per ottenere una purificazione di progenitori emopoietici del fegato fetale umano; tali progenitori sono stati poi caratterizzati per quanto riguarda la loro risposta a fattori di crescita emopoietici in condizioni di coltura rigorosamente controllate e il loro fenotipo di membrana.

**Pubblicazioni:**

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Montesoro, E., Valtieri, M., Mastroberardino, G., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Purification of human hemopoietic progenitors from adult and cord blood. In: *The regulation of hemoglobin switching*. G. Stamatoyannopoulos, A.W. Nienhuis (Eds). Baltimore (USA), The Johns Hopkins University Press. p. 490-502.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Montesoro, E., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Pure hemopoietic progenitor/stem cells: a fundamental tool for cellular and molecular studies on hematopoiesis. In: *DNA analysis of genetic diseases: state-of-the-art in Italy. III*. C. Camaschella, M. Furbetta, P. Merlin, M. Pirastu (Eds). Milano, Amity. (Amity Rassegna Scientifica, 6). p. 158-162.

Gresser, I., Carnaud, C., Maury, C., Sala, A., Eid, P., Woodrow, D., Maunoury, M.T., Belardelli, F. (1991). Host humoral and cellular immune mechanisms in the continued suppression of Friend erythroleukemia metastases after interferon  $\alpha/\beta$  treatment in mice. *J. Exp. Med.*, 173: 1193-1203.

Gresser, I., Moss, J., Woodrow, D., Le Bousse, C., Maury, C., Proietti, E., Belardelli, F. (1991). Influence of the site of tumor growth on the capacity of a low tumorigenic line of Friend erythroleukemia cells to differentiate. *Am. J. Pathol.*, 138 (5): 1125-1133.

Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Giuliani, A. (1991). Increased osmiophilia of glycosaminoglycan-like structures after fixation with cetylpyridinium chloride in human colonic mucosa. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 23 (3): 415-418.

Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Giuliani, A. (1991). Sulphated glycosaminoglycans expression in the basement membranes of colorectal adenocarcinomas. Preliminary study: correlation with histological grading. *Histochem. J.*, 23: 229-234.

Mingazzini, P.L., Scucchi, L., Di Stefano, D., Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Falchi, M., Marinozzi, V. (1991). Expression of interphasic nucleolar organizer regions in normal, dysplastic and neoplastic colorectal mucosa. *Virchows Arch. A Pathol. Anat.*, 419: 487-491.

Montesoro, E., Bulgarini, D., Carè, A., Masciulli, R., Giannella, G., Mariani, G., Samoggia, P., Salvo, G., Habetswallner, D., Testa, U., Isacchi, G., Mastroberardino, G., Peschle, C. (1991). Long-term culture growth of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> lymphocytes exhibiting elevated non-MHC-restricted cytotoxic activity. *J. Biol. Regul. Homoeost. Agents*, 5 (1): 10-18.

Sala, A., Benedetto, A., Elia, G., Pulciani, S., Ciotta, C., Parlanti, E., Santodonato, L., Belardelli, F. (1991). Growth properties, differentiation capacity and oncogene expression in metastatic and non-metastatic Friend leukemia cells variants. *Invasion Metastasis*, 11:192-203.

Sargiacomo, M., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Camagna, A., Peschle, C. (1991). Pure human hematopoietic progenitors: direct inhibitory effect of transforming growth factors- $\beta$ 1 and - $\beta$ 2. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 628: 84-91.

Valtieri, M., Venturelli, D., Carè, A., Fossati, C., Pelosi, E., Labbaye, C., Mattia, G., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1991). Antisense *myb* inhibition of purified erythroid progenitors in development and differentiation is linked to cycling activity and expression of DNA polymerase  $\alpha$ . *Blood*, 77 (6): 1181-1190.

Zappavigna, V., Renucci, A., Izpisua-Belmonte, J.C., Urier, G., Peschle, C., Duboule, D. (1991). *HOX4* genes encode transcription factors with potential auto- and cross-regulatory capacities. *EMBO J.*, 10 (13): 4177-4187.

**Sottoprogetto 6:  
Meccanismo di azione  
di agenti con attività  
antitumorale**

**Coordinatore:  
Filippo Belardelli**

Le linee di ricerca coinvolte nel sottoprogetto hanno prodotto, sviluppando approcci sperimentali diversi *in vitro* o *in vivo*, informazioni di potenziale rilevanza oncologica sui meccanismi di azione di alcuni agenti ad attività antitumorale. La sperimentazione ha riguardato principalmente studi su: 1) agenti chemioterapici; 2) citochine; 3) sostanze ad azione potenzialmente selettiva per le cellule tumorali. Nell'ambito della linea "Interazione tra agenti antitumorali e strutture subcellulari", sono stati sviluppati studi sugli effetti della daunomicina e di altri agenti antitumorali sui componenti citoscheletrici di cellule di melanoma umano, evidenziando il ruolo del citoscheletro come target importante nel meccanismo di azione di tali sostanze. Nel quadro delle ricerche miranti ad un incremento delle potenzialità di impiego clinico di chemioterapici si possono segnalare gli studi sul potenziamento dell'attività citotossica di tali farmaci mediante associazione con altre sostanze ed, in particolare, con agenti ad azione differenziativa. In questo contesto, di particolare rilevanza sono gli studi condotti sul meccanismo di azione di N-metilformamide (NMF) e sugli effetti dell'associazione di tale sostanza con agenti antitumorali di diversa natura, quali l'ipertemia e l'adriamicina. In entrambi i tipi di associazione è stata confermata l'azione potenziante di NMF sull'effetto citotossico dell'agente antitumorale ed è stata dimostrata l'importanza della sequenza dei trattamenti nel determinare l'efficacia del trattamento combinato.

Nelle ricerche inerenti la linea "Ruolo del citoscheletro e della membrana nel meccanismo di morte cellulare indotto da agenti fisici, chimici e biologici", le energie sono state rivolte allo sviluppo di modelli per lo studio dei fenomeni di sofferenza cellulare mediata da radiazioni, agenti ossidanti, citochine o tossine, contribuendo allo sviluppo di conoscenze di base sulle modificazioni morfologiche e sui target subcellulari nei diversi processi di sofferenza e morte cellulare indotta.

La sperimentazione relativa alla linea "Studi sui meccanismi dell'azione antitumorale di interferon e di altre citochine in modelli di tumori murini e umani" ha prodotto informazioni rilevanti sui meccanismi di azione di interferon ed interleuchine, evidenziando l'interesse di base e la potenziale valenza preclinica di modelli *in vivo* per la definizione di terapie mirate con citochine. Per quanto concerne gli studi con interferon, è stata dimostrata l'importanza di anticorpi citotossici contro antigeni "tumore-associati" e di sottopopolazioni di linfociti splenici nella soppressione della crescita metastatica. E' stato inoltre dimostrato che il trattamento combinato con alcune citochine (IL-1/IL-2 o IL-1/IFN) determina un sinergismo antitumorale in tumori metastatici già sviluppati. In tali modelli di regressione sono state caratterizzate le cellule dell'ospite (linfociti CD4+, CD8+ e cellule NK) coinvolte nella risposta antitumorale al trattamento combinato con le citochine. Tali studi possono costituire un "background" rilevante per la definizione di terapie più mirate con citochine in oncologia clinica.

Infine, nell'ambito della linea "c-myb e c-abl: inibizione da oligodesossinucleotidi antisense (anti-RNA) della proliferazione emopoietica normale e neoplastica, *in vitro* e *in vivo*", è stato studiato l'effetto inibitorio di oligomeri antisense c-myb su cellule progenitrici umane dal sangue periferico, evidenziando che la sensibilità agli oligomeri antisense e l'attività ciclante delle popolazioni cellulari analizzate correla direttamente con l'espressione dell'mRNA di c-myb. Studi analoghi sono stati condotti utilizzando oligomeri antisense fosforitiati per c-myb su differenti linee leucemiche. Questi dati rappresentano un prerequisito essenziale per studi miranti ad una inibizione selettiva della proliferazione di cellule tumorali mediante anti-RNA specifici in modelli sperimentali *in vitro* e in sistemi *in vivo*, rappresentati da tumori umani trapiantati in topi nudi.

Nel complesso il sottoprogetto ha registrato, in relazione alla sua attuale composizione, un soddisfacente livello

quantitativo e qualitativo di produzione scientifica. In considerazione della natura e della finalità intrinseca del sottoprogetto (contribuire allo sviluppo delle conoscenze utili al miglioramento delle terapie in campo oncologico); è opportuno auspicare che si realizzino interazioni maggiori tra i gruppi partecipanti e che ricerche su aree emergenti (quali immunoterapia e terapia genica dei tumori, terapie combinate, sviluppo di nuovi modelli preclinici) possano essere attivate con la convergenza anche di ulteriori competenze biologico-molecolari e immunologiche.

*Pubblicazioni:*

Arancia, G. (1991). Individuation of subcellular targets of antitumor agents by ultrastructural methods. *Cytotechnology*, 5: S19-22.

Arancia, G., Donelli, G. (1991). Cell membranes as target for anticancer agents. *Pharmacol. Res.*, 24 (3): 205-217.

Arancia, G., Leonetti, C., Malorni, W., Greco, C., Formisano, G., Marangolo, M., Zupi, G. (1991). Different effects of sequential combinations of *N*-methylformamide with 5-fluorouracil on human colon carcinoma cells growing in nude mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 117: 351-358.

Belardelli, F., Gabriele, L., Proietti, E., Sestili, P., Peretti, M., Rozera, C., Gresser, I. (1991). Synergistic anti-tumor effects of combined IL-1/IFN- $\alpha/\beta$  therapy in mice injected with metastatic Friend erythroleukemia cells. *Int. J. Cancer*, 49: 274-278.

Belardelli, F., Gabriele, L., Sestili, P., Peretti, M., Puddu, P., Parlanti, E., Proietti, E. (1991). Combined IL-1/IL-2 and IL-1/IFN- $\alpha/\beta$  therapy in mice injected with Friend leukemia cells: host antitumor mechanism and effects on established metastases. *J. Chemother.*, 3 (Suppl. 3): 273-275.

Cametti, C., Grandolfo, M., Indovina, P.L., Santini, M.T., Vecchia, P. (1991). Effects of a 50-Hz sinusoidal magnetic field on the dielectric properties of chick embryo myoblasts. *Cytotechnology*, 5: S78-79.

Ciolfi, V., Gabriele, L., Sestili, P., Varano, F., Proietti, E., Gresser, I., Testa, U., Montesoro, E., Bulgarini, D., Mariani, G., Peschle, C., Belardelli, F. (1991). Combined interleukin 1/interleukin 2 therapy of mice injected with highly metastatic Friend leukemia cells: host antitumor mechanisms and marked effects on established metastases. *J. Exp. Med.*, 173: 313-322.

Diociaiuti, M., Molinari, A., Calcabrini, A., Arancia, G. (1991). Electron energy-loss spectroscopy analysis of adriamycin-plasma membrane interaction. *J. Microsc.*, 164 (Pt. 2): 95-106.

Diociaiuti, M., Molinari, A., Calcabrini, A., Arancia, G., Isacchi, G., Bordi, F., Carnetti, C. (1991). Alteration of the passive electrical properties of adriamycin-treated red cell membrane deduced from dielectric spectroscopy. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 26: 177-192.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Montesoro, E., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Pure hemopoietic progenitor/stem cells: a fundamental tool for cellular and molecular studies on hematopoiesis. In: *DNA analysis of genetic diseases: state of the art in Italy*. Proceedings of the third Italian meeting. Spoleto, April 17-19, 1991. C. Camaschella, M. Furbetta, P. Merlin, M. Pirastu (Eds). Milan, Amity. (Amity Rassegna Scientifica, 6). p. 158-162.

Gabbianelli, M., Valtieri, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale emopoietica umana, normale e leucemica. *Hematologica*, 76 (Suppl. 3): 293-302.

Grandolfo, M., Santini, M.T., Vecchia, P., Bonincontro, A., Cametti, C., Indovina, P.L. (1991). Non-linear dependence of the dielectric properties of chick embryo myoblast membranes exposed to a sinusoidal 50 Hz magnetic field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 60 (6): 877-890.

Gresser, I., Carnaud, C., Maury, C., Sala, A., Eid, P., Woodrow, D., Maunoury, M.T., Belardelli, F. (1991). Host humoral and cellular immune mechanisms in the continued suppression of Friend erythroleukemia metastases after interferon  $\alpha/\beta$  treatment in mice. *J. Exp. Med.*, 173: 1193-1203.

Gresser, I., Moss, J., Woodrow, D., Le Bousse, C., Maury, C., Proietti, E., Belardelli, F. (1991). Influence of the site of tumor growth on the capacity of a low tumorigenic line of Friend erythroleukemia cells to differentiate. *Am. J. Pathol.*, 138 (5): 1125-1133.

Malorni, W., Iosi, F., Meschini, S., Paradisi, S., Donelli, G. (1991). Cytopathological features of cell suffering and death: role of plasma membrane and cytoskeleton. *Cytotechnology*, 5: S67-70.

Malorni, W., Iosi, F., Mirabelli, F., Bellomo, G. (1991). Cytoskeleton as a target of menadione-induced oxidative stress in cultured mammalian cells: alterations underlying surface bleb formation. *Chem. Biol. Interactions*, 80: 217-236.

Molinari, A., Calcabrini, A., Crateri, P., Arancia, G. (1991). Effects of daunomycin on the microtubular network: a cytochemical study on a human melanoma cell line. *Eur. J. Cell Biol.*, **54**: 291-298.

Paradisi, S., Arancia, G., Donelli, G. (1991). Principi e possibilità applicative della crioultramicrotomia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **27** (2): 249-263.

Santini, M.T., Cametti, C., Indovina, P.L., Malorni, W., Benassi, M., Gentile, F.P., Castiglione, S., Floridi, A. (1991). Effects of lonidamine on the membrane electrical properties of Ehrlich ascites tumor cells. *FEBS Lett.*, **291** (2): 169-172.

Sargiacomo, M., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Camagna, A., Peschle, C. (1991). Pure human hematopoietic progenitors: direct inhibitory effect of transforming growth factors- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **628**: 84-91.

Valtieri, M., Boccoli, G., Testa, U., Barletta, C., Peschle, C. (1991). Two-step differentiation of AML-193 leukemic line: terminal maturation is induced by positive interaction of retinoic acid with granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and vitamin D3 with monocyte CSF. *Blood*, **77** (8): 1804-1812.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale/progenitrice normale, mielodisplastica e leucemica. In: *Sindromi mielodisplastiche*. Pavia, EDIMES - Edizioni Medico-scientifiche. (Progressi in ematologia clinica, 10). p. 49-56.

Valtieri, M., Venturelli, D., Caré, A., Fossati, C., Pelosi, E., Labbaye, C., Mattia, G., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1991). Antisense *myb* inhibition of purified erythroid progenitors in development and differentiation is linked to cycling activity and expression of DNA polymerase  $\alpha$ . *Blood*, **77** (6): 1181-1190.

Zupi, G., Citro, G., Cucco, C., Molinari, A., Calcabrini, A., Marangolo, M., Arancia, G. (1991). Effects of the association of adriamycin with the polar solvent N-methylformamide on human melanoma cultured cells. *Cytotechnology*, **5**: S30-31.

**Sottoprogetto 7:  
Protesi e biomateriali**

**Coordinatore:  
Aurelia Sargentini**

L'attività di ricerca svolta nelle varie linee ha condotto ad alcuni risultati significativi. In particolare si evidenzia quanto segue:

a) Lo studio delle interferenze elettromagnetiche sui pacemaker impiantabili, oltre a dare indicazioni importanti per la sicurezza dei portatori in ambienti particolari, permetterà l'inserimento di disposizioni specifiche nella normativa europea.

b) La valutazione delle protesi vascolari cardiache ha portato ad una comparazione dei simulatori di circolo utilizzati dalla Food and Drug Administration in USA e dal Department of Health and Social Security nel Regno Unito, permettendo la definizione delle caratteristiche di un nuovo sistema di simulazione. E' iniziato inoltre lo studio di fattibilità di una rete tra centri di ricerca europei per lo scambio sia di dati valutativi che di informazioni concernenti gli impianti.

c) Sono stati progettati e realizzati un supporto per impianto dentale e su alcuni provini sono stati fatti studi di sollecitazioni *in vitro* (resistenza e sforzi di taglio ed osservazioni al SEM dopo sollecitazione meccanica).

d) La realizzazione di una nuova versione dell'apparecchiatura ODE (brevetto dell'Istituto) permette di misurare la pressione del piede durante la deambulazione in una superficie più estesa e con una maggiore definizione.

e) La codifica della strumentazione biomedica è proseguita in via sperimentale nell'ambito anche del programma AIM della CEE. Tale codifica è fondamentale per la messa in atto di sistemi di "allarme" nel momento dell'entrata in vigore del mercato unico europeo.

**Pubblicazioni:**

Barbaro, V., Bartolini, P. (1991). BESA: Bioelectrical signal averaging system. In: *Proceedings of the IV international symposium on biomedical engineering*. Peñíscola (Spain), September 17-20, 1991. J. M. Ferrero, M. Robles (Eds). International Federation of Biomedical Engineering *et al.* p. 172-173.

Barbaro, V., Bartolini, P., Battisti, S., Grandolfo, M., Paba, G., Stoppoloni, P., Vecchia, P. (1991). Esposizioni al campo magnetico e corretto funzionamento dei pacemaker: il caso del treno ad alta velocità ETR 450. In: *54° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. L'Aquila, 9-12 ottobre 1991. A cura di G. Giuliano e P. Paoletti. Vol. 2, p. 1147-1150.

Barbaro, V., Bartolini, P., Caiazza, S., Chistolini, P., Ialongo, D. (1991). Cardiac pacing leads. In: *Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century*. C.P. Sharma, M. Szycher (Eds). Lancaster (PA), Technomic Publishing. p. 189-212.

Barbaro, V., Bartolini, P., Daniele, C., Grigioni, M., Palombo, A. (1991). Prosthetic heart valve evaluation *in vitro*: critical aspects of data comparability. *Int. J. Artif. Organs*, 14 (4): 357-363.

Barbaro, V., Bartolini, P., Fierli, M. (1991). New algorithm for the detection of the ECG fiducial point in the averaging technique. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 29: 129-135.

Barbaro, V., Bartolini, P., Ialongo, D. (1991). Sistema gestionale per il controllo dei portatori di pacemaker. In: *AIIM '91. Atti del Congresso dell'Associazione Italiana Informatica Medica*. A cura di F. Pincirolì, A. Serio, E. Giannazzo. Milano, Franco Angeli. p. 502-509.

Barbaro, V., Bartolini, P., Tarricone, L. (1991). Effect of electromagnetic field interference (EMI) on pacemakers. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Abstracts (Selected Papers). U. Faust (Ed.). CEE. p. 104-105.

Barbaro, V., Bartolini, P., Tarricone, L. (1991) Evaluation of static magnetic field levels interfering with pacemakers. *Phys. Med.*, 7 (2): 73-76.

Barbaro, V., Ialongo, D., Sargentini, A. (1991). Use of heart assist devices as a bridge of transplantation: Monitoring of the Italian experience. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Abstracts (Selected Papers). U. Faust (Ed.). CEE. p. 310-311.

Caiazza, S., Chistolini, P., Bedini, R., Formisano, G., Colangelo, P. (1991). Caratteristiche meccaniche ed aspetti ultrastrutturali di un supporto sperimentale per implantologia dentale. *Biomateriali*, 5 (3/4): 239-246.

Caiazza, S., Donelli, G. (1991). Infezioni associate ai biomateriali: situazione attuale e prospettive di controllo nei cateteri. *Biomaterials*, 5 (3/4): 257-262.

Caiazza, S., Taruscio, D., Ciaralli, F., Crateri, P., Chistolini, P., Bedini, R., Colangelo, P., Pintucci, S. (1991). Evaluation of an experimental periodontal ligament for dental implants. *Biomaterials*, 12: 474-478.

Colangelo, P., Chistolini, P., Bedini, R., Formisano, G., Caiazza, S. (1991). Ottimizzazione di un dispositivo sperimentale per implantologia dentale. In: C. Giardino, *Chirurgia maxillo-facciale*. VII Congresso nazionale di chirurgia maxillo-facciale. Ischia, 28-31 maggio 1991. Bologna, Monduzzi Editore. p. 935-940.

Lo Verde, A., Macellari, V. (1991). Footprint averaging in a detecting platform system. In: *XIIIth International congress on biomechanics*. Perth, Australia, December 9-13, 1990. Book of Abstracts edited by R.N. Marshall *et al.* Perth, University of Western Australia. p. 444-446.

Lo Verde, A., Macellari, V., Torre, M. (1991). Gait analysis through a mat-like device. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Abstracts (Selected Papers). U. Faust (Ed.). CEE. p. 214-215.

Macellari, V. (1991). Marcia atletica - indagini strumentali. In: Atti Congresso biomeccanica e gesto sportivo. Terni, 5-7 aprile 1991. *Scienze motorie e sportive*, 3 (1): 20-24.

Macellari, V. (1991). Strumentazione di analisi del movimento umano. *Erre come riabilitazione*, 2 (7): 32-33.

**Sottoprogetto 8:  
Biologia e fisiopatologia  
comportamentale**

**Coordinatore:  
Giorgio Bignami**

La ricerca sull'ontogenesi e la teratologia comportamentale ha dimostrato nel topo, dopo trattamento benzodiazepinico prenatale, una accelerata maturazione della risposta a uno stimolante GABA-ergico (muscimolo, test di attività spontanea), variazioni in direzioni opposte dei livelli delle cure materne, in funzione del tipo di madre adottiva assegnata, e deficit circoscritti di apprendimento spaziale, la cui natura presumibilmente non associativa dovrà essere ulteriormente caratterizzata. E' stato anche analizzato, mediante diversi test di "conditioned place preference", l'andamento ontogenetico delle proprietà di rinforzo positivo della cocaina, che appaiono già in fase precoce di sviluppo.

La ricerca sui fattori di crescita ha mostrato che il trattamento con NGF (Nerve Growth Factor) del topo adulto può ridurre le interazioni di tipo aggressivo, mentre la capsaicina ha un effetto opposto sia a breve che a lungo termine (trattamento rispettivamente dell'adulto e in fase neonatale precoce). Al livello ontogenetico, si è anche caratterizzata l'accelerazione prodotta dal NGF dello sviluppo dei meccanismi colinergici che contribuiscono alla regolazione dell'attività. Inoltre si è dimostrato che l'esposizione a stimoli olfattori e acustici emessi dai neonati aumenta l'espressione del proto-oncogene *c-fos* nelle sole aree olfattorie del sistema nervoso centrale, mentre occorre il contatto diretto madre-figlio per produrre un tale effetto anche nell'area preottica ipotalamica.

Nella ricerca primatologica ha fatto sostanziali progressi la messa a punto di metodi di notevole impegno mirati al monitoraggio non invasivo di parametri fisiologici (per il momento la temperatura, l'attività muscolare e l'ECG), i quali potranno essere correlati a varie risposte comportamentali modificate dai processi di apprendimento. Il sistema previsto è stato collaudato con successo ed è di prossima attivazione una piccola colonia di scimmie di specie sudamericane per la conduzione degli esperimenti programmati.

La ricerca sui modelli di analisi dei dati ha consentito l'ulteriore sviluppo sia di tecniche di analisi multidimensionale (analisi dei componenti principali), necessarie per affinare le verifiche sulle relazioni tra diversi tipi di parametri comportamentali, sia di metodi non parametrici indispensabili in caso di dati categorici e/o di "cut-off" nei tempi di osservazione. Inoltre, nel campo dei modelli di interesse clinico-epidemiologico, sono stati sviluppati metodi idonei a una più adeguata stima delle curve di sopravvivenza nell'infezione da HIV e alla individuazione dei fattori di rischio sul decorso dall'infezione alla comparsa del quadro clinico.

*Pubblicazioni:*

Alleva, E., Aloe, L. (1991). Nerve growth factor effects on the neuroimmunoendocrine system: a biobehavioral perspective. In: *Growth factors of the vascular and nervous systems*. International symposium on biotechnology of growth factors. Milan, May 1991. C. Lenfant, R. Paoletti, A. Albertini (Eds). Basel, Karger. p. 80-86.

Alleva, E., Aloe, L. (1991). NGF levels in plasma and CNS following psychosocial stress in adult mice. In: *Biological psychiatry*. G. Racagni *et al.* (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. Vol. 2, p. 651-653.

Alleva, E., Aloe, L., Bigi, S., De Acetis, L. (1991). Capsaicin affects aggressive behavior, but not hot plate responding, of adult male mice. *Physiol. Behav.*, 49: 715-719.

Alleva, E., Calamandrei, G. (1990, pubbl. 1991). On the functional role of polypeptide growth factors in rodent neurobehavioural development. *Acta Neurobiol. Exp.*, 50: 341-352.

Bignami, G. (1991). Possibilités et limites des modèles d'étude du comportement animal. *Psychol. Franc.*, 36 (3): 233-240.

Calamandrei, G., Valanzano, A., Alleva, E. (1991). NGF and cholinergic control of behavior: anticipation and enhancement of scopolamine effects in neonatal mice. *Dev. Brain Res.*, 61: 237-241.

Caretta, Q., Mercanti, C.A., De Nardo, D., Chiarotti, F., Scibilia, G., Reale, A., Marino, B. (1991). Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur. Heart J.*, 12: 1107-1111.

Chiarotti, F., Dallapiccola, B., Ferranti, G., Grandolfo, M., Maggi, E., Pachì, A., Porfirio, B., Torcia, F., Vecchia, P. (1991). Exposure to diagnostic ultrasound and sister chromatid exchange levels of lymphocytes from pregnant women. *Phys. Med.*, 7 (2): 67-72.

D'Amore, A., Pieretti, S., Chiarotti, F., Loizzo, A. (1991). Chronic treatment with MIF-1 prevents the painful stimuli threshold elevation induced by neonatal handling in mice. *Peptides*, 12 (6): 1291-1294.

Formisano, R., Falaschi, P., Cerbo, R., Proietti, A., Catarci, T., D'Urso, R., Roberti, C., Aloise, V., Chiarotti, F., Agnoli, A. (1991). Nimodipine in migraine: clinical efficacy and endocrinological effects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 41: 69-71.

Laviola, G., Bignami, G., Alleva, E. (1991). Interacting effects of oxazepam in late pregnancy and fostering procedure on mouse maternal behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 15: 501-504.

Laviola, G., De Acetis, L., Bignami, G., Alleva, E. (1991). Prenatal oxazepam enhances mouse maternal aggression in the offspring, without modifying acute chlordiazepoxide effects. *Neurotoxicol. Teratol.*, 13: 75-81.

Loggi, G., Laviola, G., Alleva, E., Chiarotti, F. (1991). Morphine effects on mouse locomotor/exploratory activity: test dependency, test reliability, uni and multi-variate analyses. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38: 817-822.

Maestripietri, D., Alleva, E. (1991). Do male mice use parental care as a buffering strategy against maternal aggression? *Anim. Behav.*, 41: 904-906.

Maestripietri, D., Alleva, E. (1991). Litter defence and parental investment allocation in house mice. *Behav. Process.*, 23: 223-230.

Orlando, M., Schinaia, N., Chiarotti, F., Piccinini, P., Mozzi, F., Pizzocolo, G. (1991). Il programma italiano di valutazione esterna di qualità del test di screening anti-HIV nei servizi trasfusionali italiani: risultati relativi al primo anno di attività (1989). *Trasf. Sangue*, 36 (1): 62-68.

Rosenfeld, P., Gutierrez, Y.A., Martin, A.M., Mallett, H.A., Alleva, E., Levine, S. (1991). Maternal regulation of the adrenocortical response in preweanling rats. *Physiol. Behav.*, 50: 661-671.

Schinaia, N., Ghirardini, A., Chiarotti, F., Gringeri, A., Mannucci, P.M., Italian Group (1991). Progression to AIDS among Italian HIV-seropositive haemophiliacs. *AIDS*, 5 (4): 385-391.

Vitale, A.F., Visalberghi, E., DeLillo, C. (1991). Responses to a snake model in captive crab-eating macaques (*Macaca fascicularis*) and captive tufted capuchins (*Cebus apella*). *Int. J. Primatol.*, 12 (3): 277-286.

**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 progenitori gliali bipotenziati della genealogia O-2A del ratto sono in grado di produrre fattori autocrini che stimolano il loro differenziamento in oligodendrociti ed è stato compiuto uno studio sul ruolo di diverse isoforme della proteina basica della mielina nel fenomeno di "compattazione" della mielina.

E' stato osservato che cellule gliali della genealogia O-2A possono essere uccise in maniera antigene-dipendente e MHC-ristretta dai linfociti T, il che suggerisce un possibile meccanismo patogenetico della demielinizzazione in malattie autoimmuni. Uno studio della gliogenesi precoce nel midollo spinale umano ha suggerito che la glia radiale possa avere caratteristiche comuni a quelle del progenitore gliale O-2A del ratto. Infine, con colture di astrociti embrionali umani è iniziato uno studio sulle interazioni funzionali tra queste cellule e i linfociti T, e sulle molecole di superficie che possono mediare queste interazioni.

E' stata caratterizzata (espressione, localizzazione, analisi funzionale, ontogenesi) una nuova subunità (GluR-4c) del recettore non-NMDA per gli aminoacidi eccitatori isolata da una libreria di cDNA di cervelletto l'anno precedente. E' stata inoltre analizzata l'interazione calcio-sodio a livello dei canali ionici accoppiati ai recettori non-NMDA, determinandone anche alcune conseguenze funzionali su granuli cerebellari in coltura. Sono stati analizzati alcuni effetti dell'attivazione dei recettori per gli aminoacidi eccitatori su proteine citoscheletriche di granuli cerebellari in coltura. In particolare, è stata osservata una riorganizzazione ed una transitoria fosforilazione della proteina MAP2. Sono state anche studiate le variazioni della fosforilazione della proteina sinapsina I nel corso del suo trasporto assonale in diversi compartimenti neuronali. E' stato studiato il ruolo dei lipidi nell'attivazione dell'enzima lisosomiale glucosilceramidasi, responsabile dell'idrolisi degli sfingolipidi. In particolare, è stato dimostrato il ruolo fondamentale dell'acido fosfatidico, che può essere coadiuvato da altri lipidi quali colesterolo e fosfatidilcolina,

e da acidi grassi insaturi quali l'acido oleico. Gli studi effettuati *in vitro* studiando l'attivazione dell'enzima in rapporto alla sua associazione a liposomi di diversa composizione suggeriscono che l'attività enzimatica *in vivo* sia regolata dalla composizione in fosfolipidi acidi della membrana lisosomiale.

Sono stati studiati nell'animale vivente parametri dello stato di ossigenazione cerebrale e muscolare con tecniche di spettroscopia veloce nel vicino infrarosso e di spettroscopia laser, in condizioni fisiologiche e fisiopatologiche (ipossia ipossica, contrazione massimale con o senza ischemia). Con spettroscopia di risonanza di spin elettronico a bassa frequenza è stata inoltre studiata la cinetica di riduzione di nitrossidi sensibili alle tensioni di ossigeno.

**Pubblicazioni:**

Agresti, C., Aloisi, F., Levi, G. (1991). Heterotypic and homotypic cellular interactions influencing the growth and differentiation of biopotential oligodendrocyte type-2 astrocyte progenitors in culture. *Dev. Biol.*, 144: 16-29.

Alliquant, B., Staugaitis, S.M., D'Urso, D., Colman, D.R. (1991). The ectopic expression of myelin basic protein isoforms in *Shiverer* oligodendrocytes: implications for myelinogenesis. *J. Cell Biol.*, 113 (2): 393-403.

Aloisi, F. (1991). *In vitro* studies on the interactions between antigen-specific T line cells and CNS glial cells. *Cytotechnology*, 5: S166-167.

De Blasi, R.A., Quaglia, E., Ferrari, M. (1991). Skeletal muscle oxygenation monitoring by near infrared spectroscopy. *Biochem. Int.*, 25 (2): 241-248.

Di Stasi, A.M.M., Gallo, V., Ceccarini, M., Petrucci, T.C. (1991). Neuronal fodrin proteolysis occurs independently of excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Neuron*, 6: 445-454.

Ferrari, M., De Blasi, R.A., Brusaglioni, P., Barilli, M., Carraresi, L., Gurioli, M., Quaglia, E., Zaccanti, G. (1991). Near infrared time-resolved spectroscopy and fast scanning spectrophotometry in ischemic human forearm. In: *Proceedings of time-resolved spectroscopy and imaging of tissues*. Los Angeles, 23-24 January 1991. B. Chance, A. Katzir (Eds). Bellingham, WA, Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. (SPIE Proceedings, 1431). p. 276-283.

Gallo, V., Aloisi, F., Levi, G. (1991). Modulation of glutamate release in the cerebellum. In: *Presynaptic regulation of neurotransmitter release: a handbook*. J. Fiegenbaum, M. Hanani (Eds). London, Freund Publishing House. Vol. 2, p. 877-898.

Gallo, V., Di Stasi, A.M.M., Ceccarini, M., Petrucci, T.C. (1991). Excitatory amino acids induce calcium/calpain/I/dependent proteolysis of brain spectrin in cultured central neurons. In: *Excitatory amino acids*. B.S. Meldrum, F. Moroni, R.P. Simon, J.H. Woods (Eds). New York, Raven Press. p. 267-273.

Gallo, V., Patrizio, M., Levi, G. (1991). GABA release triggered by the activation of neuron-like non-NMDA receptors in cultured type-2 astrocytes is carrier-mediated. *Glia*, 4: 245-255.

Levi, G., Agresti, C. (1991). Cellular interactions and oligodendrocyte differentiation *in vitro*. *Cytotechnology*, 5: S158-161.

Levi, G., Agresti, C., D'Urso, D., Aloisi, F. (1991). Is the oligodendroglial differentiation of bipotential oligodendrocyte-type 2 astrocyte progenitors promoted by autocrine factors? *Neurosci. Lett.*, 128: 37-41.

Levi, G., Patrizio, M., Gallo, V. (1991). Release of endogenous and newly synthesized glutamate and of other amino acids induced by non-N-methyl-D-aspartate receptor activation in cerebellar granule cell cultures. *J. Neurochem.*, 56 (1): 199-206.

Petrucci, T.C., Di Stasi, A.M.M., Ceccarini, M., Gallo, V. (1991). Post-translational modification of spectrin induced by excitatory amino acids in cultured cerebellar granule cells. *Cytotechnology*, 5: S162-165.

Petrucci, T.C., Macioce, P., Paggi, P. (1991). Axonal transport kinetics and posttranslational modification of synapsin I in mouse retinal ganglion cells. *J. Neurosci.*, 11 (9): 2938-2946.

Petrucci, T.C., Morrow, J.S. (1991). Actin and tubulin binding domains of synapsin Ia and Ib. *Biochemistry*, 30 (2): 413-422.

**Sottoprogetto 10:**  
**Epidemiologia delle malattie**  
**cronico-degenerative**

**Coordinatore:**  
**Alessandro Menotti**

Il primo anno di svolgimento del sottoprogetto ha già prodotto numerosi risultati e numerose pubblicazioni.

Nel settore della patologia infantile è stata omogeneizzata l'archiviazione dei dati sulle malformazioni congenite derivati dai vari registri italiani e sono state approfondite le conoscenze sui fattori di rischio di mortalità nei neonati sottopeso. Inoltre è stato documentato il ruolo associativo tra selenio e colesterolemia HDL in età puberale.

Nel settore che si occupa di fattori di rischio negli adulti è stata precisata la relazione parabolica esistente tra indicatori di obesità e mortalità per tutte le cause. Inoltre, a livelli internazionali, è stato confermato il ruolo associativo tra consumo di acidi grassi saturi e mortalità coronarica.

Nello studio multicentrico sull'epidemiologia della colelitiasi è stata indicata l'associazione trasversale tra indice di massa corporea, trigliceridemia e numero di gravidanze da un lato e presenza di calcolosi biliare dall'altro.

La conclusione di uno studio su una coorte di lavoratori esposti a polveri di carbone non ha permesso di identificare eccessi di rischio per patologie fatali, forse in relazione all'effetto "lavoratore sano", forse per il limitato periodo di follow-up in relazione all'età dei soggetti in studio.

Le attività sul controllo comunitario della patologia cronico-degenerativa si sono concentrate sulla messa a punto di procedure osservative (ricoveri ospedalieri), sorveglianza attiva delle malattie cardiovascolari, creazione di una banca biologica e di intervento (strumenti di educazione sanitaria).

Infine gli studi sulla mortalità hanno permesso di descrivere, in collaborazione multicentrica, l'epidemiologia dei tumori respiratori in Italia. E' inoltre proseguita la stima, tramite modelli, dell'incidenza dei tumori della mammella e della sopravvivenza dei tumori respiratori. Quest'ultima attività si è svolta anche a livello internazionale nell'ambito del progetto Eurocare.

**Pubblicazioni:**

Barchielli, A., Capocaccia, R., Feola, G., Geddes, M., Giovannetti, L., Cellerini, C. (1991). Problemi di codifica della causa di morte: confronto tra i dati di mortalità dell'ISTAT e del Registro di Mortalità Regionale della Toscana. *Epidemiol. Prev.*, (47): 31-37.

De Vonderweid, U., Carta, A., Chiandotto, V., Chiappe, F., Chiappe, S., Colarizi, P., Corchia, C., Delfino, A.M., Didato, M.A., Gioeli, R.A., Macagno, F., Paludetto, R., Paone, M.C., Spinnelli, A., Spagnolo, A., Verlato, G., Zorzi, C. (1991). Indagine multicentrica italiana sui neonati di peso molto basso. Fattori di rischio in epoca neonatale. *Neonatologica*, 2: 82-89.

De Vonderweid, U., Carta, A., Chiandotto, V., Chiappe, F., Chiappe, S., Colarizi, P., Corchia, C., De Luca, T., Didato, M., Gioeli, R.A., Grandolfo, M.E., Macagno, F., Paludetto, R., Paone, M.C., Spagnolo, A., Spinelli, A., Verlato, G., Zorzi, C. (1991). Italian multicenter study on very low birth weight babies. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 633-650.

Egidi, V., Verdecchia, A., Hanau, C. (1991). Cancer morbidity and mortality in Italy: an assessment of trends and influence on health care and the economy. In: *Essays on population economics*. In memory of Alfred Sauvy. G. Gaburro, D.J. Poston, Jr. (Eds). Padova, CEDAM. p. 49-72.

ERICA Research Group. (1991). Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur. Heart J.*, 12: 291-297.

Per l'Istituto Superiore di Sanità: S. Conti, A. Mariotti, A. Menotti, F. Seccareccia.

Fazio, S., Sidoli, A., Vivencio, A., Maietta, A., Giampaoli, S., Menotti, A., Antonini, R., Urbinati, G., Baralle, F.E., Ricci, G. (1991). A form of familial hypobetalipoproteinaemia not due to a mutation in the apolipoprotein B gene. *J. Int. Med.*, 229: 41-47.

Festi, D., Lalloni, L., Taroni, F., Barbara, L., Menotti, A., Ricci, G. and the MICOL Group. (1991). The Italian multicenter study on epidemiology and prevention of cholelithiasis (MICOL): ultrasonographic standardization. In: *Recent advances in the epidemiology and prevention of Gallstone disease*. Proceedings of the Second International Workshop on Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease, held in Rome, December 4-5, 1989. L. Capocaccia, G. Ricci, F. Angelico, M. Angelico, A.F. Attili, L. Lalloni (Eds). Lancaster, UK, Kluwer Academic Publishers. p. 29-35.

Giampaoli, S., Buongiorno, A., Cinosi, V., Cantarini, C., Battaglia, F., Pasquali, M., Capurso, A., Menotti, A., e i Gruppi di Ricerca dei Progetti MONICA e Di.S.Co. (1991). Descrizione di un campione di popolazione con colesterolemia media desiderabile e contenente un cluster di ipocolesterolemici: il caso di Campodimele. *Giornale della Arteriosclerosi*, 16: 31-37.

Giampaoli, S., Menotti, A., Urbinati, G., PannoZZo, F., Pasquali, M., and the Research Group of the Di.S.Co. Project. (1991). Relationship between type II diabetes mellitus and risk factors for cardiovascular diseases in a sample of the adult population in central Italy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 1: 82-86.

Giampaoli, S., Urbinati, G.C., Menotti, A., Ricci, G., with the technical assistance of Pasquali M. and the Research Group of the Di.S.Co. Project. (1991). Short term changes in cardiovascular risk factors in the Di.S.Co. intervention project. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (4): 373-379.

Krogh, V., Trevisan, M., Panico, S., Farinaro, E., Mancini, M., Menotti, A., Ricci, G. and the Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. (1991). Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. *Epidemiology*, 2 (1): 26-32.

Marano, G., Spagnolo, A., Morisi, G., Menotti, A. (1991). Changes of serum selenium and serum cholesterol in children during sexual maturation. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 5 (1): 59-61.

Menotti, A. (1991). Cardiovascular diseases. In: *The Mediterranean diets in health and disease*. G.A. Spiller (Ed). New York, Van Nostrand Reinhold. p. 232-251.

Menotti, A. (1991). Food patterns and health problems: Health in southern Europe. *Ann. Nutr. Metab.*, 35 (Suppl. 1): 69-77.

Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Karvonen, M., Punsar, S., Nissinen, A., Pekkanen, J., Kromhout, D., Giampaoli, S., Seccareccia, F., Fidanza, F., Nedeljkovic, S., Aravanis, C., Dontas, A., Toshima, H. (1991). Blood pressure changes as predictors of future mortality in the seven countries study. *J. Human Hypertension*, 5: 137-144.

Menotti, A., Keys, A., Kromhout, D., Nissinen, A., Blackburn, H., Fidanza, F., Giampaoli, S., Karvonen, M., Pekkanen, J., Punsar, J., Seccareccia, F. (1991). All cause mortality and its determinants in middle aged men in Finland, the Netherlands and Italy in a 25 year follow up. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 45 (2): 125-130.

The MICOL Group. (1991). Prevalence of gallstone disease in 18 Italian population samples: first results from the MICOL study. In: *Recent advances in the epidemiology and prevention of Gallstone disease*. Proceedings of the Second International Workshop on Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease, held in Rome, December 4-5, 1989. L. Capocaccia, G. Ricci, F. Angelico, M. Angelico, A.F. Attili, L. Lalloni (Eds). Lancaster, UK, Kluwer Academic Publishers. p. 37-44.

Muntoni, S., Pintus, F., Mascia, P., Pintus, P., Cabiddu, G.F., Tronci, P., Ganga, E., Contini, P.P., Congiu, P., Trudu, A., Sanna, A., Baule, G.M., Onorato, D., Mereu, P., Loddo, G.M., Conti, S., Seccareccia, F., Menotti, A. (1991). Mean levels and distribution of some risk factors for atherosclerosis in Sardinia: the ATS-Sardegna survey. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (1): 39-47.

Scanga, M., Meli, P., Santagata, P., Patriarca, V., Spagnolo, A. e Gruppo di Lavoro "Progetto Salute". (1991). Pressione arteriosa e altri precursori dei fattori di rischio cardiovascolare nell'infanzia (Studio nell'Area Latina). In: *Iperensione arteriosa in età evolutiva*. 3° Convegno Gruppo di Studio della SIP. Siena, 19-20 aprile 1991. Siena, Università degli Studi - Istituto di Pediatria Sociale e Puericultura. p. 115-117.

Seccareccia, F., Menotti, A., Prati, P.L. (1991). Coronary heart disease prevention: relationship between socio-economic status and knowledge, motivation and behaviour in a free-living male, adult population. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (2): 166-170.

Spagnolo, A. (1991). Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa in età evolutiva. In: *Iperensione arteriosa in età evolutiva*. 3° Convegno Gruppo di Studio della SIP. Siena, 19-20 aprile 1991. Siena, Università degli Studi - Istituto di Pediatria Sociale e Puericultura. p. 5-9.

Spagnolo, A. e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. (1991). La sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia. In: *Atti del IV Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Perinatale*. Montecatini, 22-24 aprile 1991. A cura di G.P. Donzelli. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 59-65.

Spagnolo, A., Morisi, G., Marano, G., Righetti, G., Maietta, A., Menotti, A. (1991). Serum selenium and precursors of cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (6): 654-657.

Spagnolo, A., Scanga, M., Meli, P. (1991). Problematiche metodologiche inerenti l'uniformità della sorveglianza e della registrazione delle M.C. *L'informatore ASMAC*, 3: 14-15.

**PROGETTO SICUREZZA D'USO  
DEGLI ALIMENTI**

*Direttore: Angelo STACCHINI*



**Sottoprogetto I:  
Alimenti e ambiente**

**Coordinatori:  
Adriana Bocca, Laura Toti**

Sono stati approfonditi gli studi sulle interazioni tra flora microbica e sostanze contaminanti già messe in evidenza l'anno precedente al fine di valutare l'attività disintossicante di particolari ceppi batterici.

Sono proseguite le indagini su matrici alimentari diverse per accertare lo stato di contaminazione da micotossine e valutare l'influenza dei processi tecnologici sui livelli di contaminazione stessa.

Sono stati condotti "ring test" a livello nazionale ed internazionale per la determinazione di biotossine algali nei molluschi. Sempre nell'ambito delle problematiche sanitarie legate ai molluschi è stata valutata l'efficacia dei meccanismi di depurazione nei confronti del virus dell'epatite A.

Gli studi sul botulismo sono stati approfonditi mediante la caratterizzazione genetica di ceppi produttori di tossina.

E' stata valutata l'assunzione giornaliera potenziale di idrocarburi policiclici aromatici su dati statistici di consumo degli alimenti.

E' stato iniziato uno studio sui fattori tecnologici ed ambientali che incidono sulla qualità del latte e dei formaggi con riferimento ai residui ambientali e da trattamento.

**Pubblicazioni:**

Croci, L., Fiore, A., De Medici, D., Toti, L. (1991). Persistence of *Escherichia coli* and Poliovirus 1 in contaminated vegetables. *Microbiol. Aliments Nutr.*, 9: 257-262.

Menichini, E., Bocca, A., Merli, F., Ianni, D., Monfredini, F. (1991). Polycyclic aromatic hydrocarbons in olive oils on the Italian market. *Food Addit. Contam.*, 8 (3): 363-369.

Toti, L., Croci, L., De Medici, D., Gizzarelli, S., Di Pasquale, M., Orefice, L., Stazi, A. (1991). Evaluation of Yasumoto test for the determination of DSP toxin in shellfish. In: *Actes du colloque sur les biotoxines marines. Proceedings of the Symposium on marine biotoxins*. Paris, January 30-31, 1991. Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires, CNEVA. p. 107-110.

**Sottoprogetto 2:  
Alimenti e tecnologie**

**Coordinatori:  
Paolo Aureli, Claudia Micco**

I risultati conseguiti dal sottoprogetto, opportunamente aggregati, sono esposti di seguito:

a) *Contaminanti esogeni degli alimenti.* Le analisi dei campioni di grano prodotto in maniera convenzionale e biologica evidenziano la presenza del deossinivalenolo prevalentemente nel primo tipo. Sono state avviate una serie di indagini sulla inoculazione sperimentale dei due tipi di grano con l'*Aspergillus parasiticus*. Sui campioni di latte dell'Agro Pontino è stata dimostrata la presenza di residui di sulfamidici, costituiti da sulfametazine e sulfachinassolina, nel 30% dei campioni. Sono stati altresì elaborati: un metodo per gli esteri del 19-nortestosterone basato su idrolisi alcalina del campione, purificazione e determinazione mediante GCMS previa derivatizzazione; un metodo per il DES, dienestrol, esestrol ed estradiolo nel tessuto basato su estrazine, purificazioni su colonna multipla e determinazioni con GCMS a ionizzazioni chimica negativa; un metodo per la determinazione del DES nelle urine basato sulla combinazione HPLC-GCMS.

b) *Sistemi chimici di controllo della contaminazione microbica.* L'impiego del lisozima ha un effetto inibente le cellule di *Listeriamonocytogenes* in fase stazionaria valutabile intorno al 75% mentre sulle cellule in fase esponenziale l'attività litica della molecola è più contenuta. L'aggiunta di sostanze complessanti alternative all'EDTA ha dato risultati favorevoli solo con un composto. Le carni insaccate a medio-breve maturazione addizionate di acido lattico (0,2-0,45%) presentano un rapido abbassamento del pH con rallentamento dell'attività metabolica delle *Micrococcacee*; una rapida discesa del Aw e delle *Enterobatteriacee*; una diminuzione degli aminoacidi, mentre la lipolisi ha prevalentemente interessato gli acidi octadecanoici.

c) *Marker di riconoscimento del trattamento tecnologico.* È stato messo a punto un metodo per la determinazione quantitativa dell'acido linolenico; è stato valutato un metodo di analisi delle sieroproteine solubili basato sul contenuto di

azoto; è in corso la messa a punto di un metodo per la determinazione della piridossina, furosina e lisinoanilina.

E' stato inoltre messo a punto un metodo di rilevazione dell'istamina e delle amine alifatiche secondarie basato sulla cromatografia ionica e rilevatore elettrochimico.

E' stato elaborato un metodo GC con rilevatore universale a ionizzazione di fiamma per la ricerca del carbammato di etile.

E' stato elaborato un metodo basato sulla misura del segnale di risonanza paramagnetica elettronica indotta dal tessuto sottoposto a radiazioni e un metodo per l'identificazione dei danni ossidativi prodotti dalle radiazioni basato sull'uso della spettrofluorimetria di fase in multifrequenza.

E' stato verificato l'incremento della migrazione di un monomero "spia" (stirene) all'aumentare dei tempi e della intensità dell'irraggiamento.

E' stato messo a punto un metodo GC per l'analisi simultanea quali-quantitativa di 14 plastificanti presenti nelle pellicole (PCV e PVDC) destinate agli alimenti. Infine è stato avviato uno studio sperimentale sul polistirene ed è stato messo a punto un metodo HS/GC per la determinazione delle monoremo residuo comune a tutti i materiali e metodi specifici per la determinazione di tipi diversi di matrici.

Sono proseguiti gli studi relativi a materiali cartacei a più strati e quelli finalizzati alla valutazione del processo degradativo delle materie plastiche tradizionali e "biodegradabili".

Sono proseguiti gli studi sui materiali plastici di interesse biomedico.

**Pubblicazioni:**

Bellomonte, G., Giammarioli, S., Terilli, R. (1991). Quantitative determination of linoleic acid in infant formulas. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **61**: 91-97.

Boccacci Mariani, M., Gramiccioni, L., Baldini, M., Milana, M.R., Marcoaldi, R. (1991). Multilayer paperboard containers and dry solid foods: experimental study about the actual interactions. *Rass. Chim.*, (5): 203-206.

Draisci, R., Stacchini, A. (1991). Istamina nelle conserve di pesce. Nota I: metodi di analisi e valutazione dei contenuti. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 20 (5): 303-311.

Giusti, A.M., De Stasio, G., Lanzilli, G., Parasassi, T., Sapore, O., Ravagnan, G. (1991). Variazione delle proprietà delle membrane eritrocitarie indotta da radiazioni ionizzanti. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni*. M. Quintiliani (Ed). Roma, ENEA. (ENEA Serie Simposi). p.154-160.

Gramiccioni, L. (1991). Contenitori e stoviglie in contatto con gli alimenti. In: A. Sampaolo, A. Stacchini, I. Camoni. *Conoscere i nostri alimenti*. Torino, UTET. Cap. VII, p. 107-124.

Gramiccioni, L. (1991). La normativa italiana sugli imballaggi alimentari. *Tecniche dell'imballaggio*, 22: 682-683.

Maggio, A., Milana, M.R., Denaro, M., Feliciani, R., Gramiccioni, L. (1991). Multiple headspace extraction capillary gas chromatography (MHE-CGC) for the quantitative determination of volatiles in contaminated soils. *J. High Resol. Chromatogr.*, 14: 618-620.

Milana, M.R., Maggio, A., Denaro, M., Feliciani, R., Gramiccioni, L. (1991). Modern approach to the quantitative determination of volatiles in solid samples. Multiple headspace extraction gaschromatography for the determination of cyclohexanone residual in soil. *J. Chromatogr.*, 552: 205-211.

Moretti, G., Amici, M., Cammarata, P., Citti, G., Purificato, I. (1991). Residues of anabolic hormones in food producing animals: analytical aspects. *Microbiol. Aliment. Nutr.*, 9: 95-101.

Orecchio, F., Gramiccioni, L., Musmeci, L. (1991). La frontiera della biodegradabilità. *ECO*, 9 (7): 24-31.

Parasassi, T., Sapore, O., Giusti, A.M., De Stasio, G., Ravagnan, G. (1991). Alterations on erythrocyte membrane lipids induced by low doses of ionizing radiation as revealed by 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene fluorescence lifetime. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59: 59-69.

**Sottoprogetto 3:**  
**Alimenti e nutrizione**

**Coordinatori:**  
Guido Bellomonte, Fabio Zanasi

Si è proseguito lo studio che si propone di valutare lo stato nutrizionale mediante alcuni indici biochimici ematici. Sono stati determinati i livelli serici di alcune vitamine ed alcuni oligoelementi che sono in grado di dare informazioni su difetti nutrizionali anche marginali. Sono stati presi in esame soggetti normopeso e obesi in età pediatrica. Una prima elaborazione statistica ha evidenziato che alcuni segni di carenza di vitamina B<sub>1</sub> si manifestano sia in soggetti normali sia obesi e che i livelli di zinco si abbassano dopo un trattamento dietetico di tre mesi.

**Pubblicazioni:**

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Filesi, C., Giammarioli, S., Mosca, M., Sanzini, E. (1991). Il controllo di qualità dei prodotti dietetici. *Riv. Pediatr. Prev. Soc.*, 41: 81-85.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Filesi, C., Sanzini, E. (1991). La difesa degli alimenti. In: *Atti del 9° Incontro pediatrico ad Ostia Lido*. Ostia, 22-23 marzo 1991. p. 105-110.

Ferrante, E., Pitzalis, G., Sanzini, E., Vania, A., Mariani, P., Filesi, C., Bellomonte, G., Imperato, C. (1991). Valutazione di alcuni aspetti clinico metabolici in un gruppo di scolari romani con particolare riferimento all'assorbimento degli zuccheri dei fuoripasto. In: *Ereditarietà, ambiente, alimentazione. Atti del Convegno internazionale di aggiornamento professionale*. Milano, 6-9 febbraio 1991. Clinica Pediatrica V, Università degli Studi di Milano. (Milano *Pediatria Preventiva*, 3). p. 167-168.



**PROSPETTIVE FUTURE**



**PROSPETTIVE FUTURE**

Nel corso del 1991 si è proceduto all'elaborazione definitiva di cinque nuovi progetti finalizzati di Istituto per il quinquennio 1991-1995, che rappresentano sia la continuazione di tematiche di ricerca portate avanti nei progetti finalizzati della precedente generazione sia l'avvio di nuove iniziative di ricerca di base e applicata nei tradizionali settori di attività dell'Istituto.

Si presenta di seguito per un'informazione dettagliata l'articolazione di tali progetti in sottoprogetti e in linee di ricerca. Per quanto riguarda gli obiettivi di ciascuna linea di ricerca si rimanda agli specifici progetti, in via di approvazione definitiva da parte del Consiglio Sanitario Nazionale, ed in corso di pubblicazione come *Rapporti ISTISAN*.

**Progetto Ambiente**

*Direttore del progetto: Angelo Carere*

**1. Sottoprogetto Antiparassitari e sostanze pericolose**

*Coordinatore: Ivano Camoni*

**1.1 Indagini tendenti a stimare l'assunzione di pesticidi tramite gli alimenti**

*Responsabile scientifico: Ivano Camoni*

**1.2 Processi di contaminazione da residui di antiparassitari e sviluppo di metodologie analitiche non convenzionali**

*Responsabile scientifico: Alfonso Di Muccio*

**1.3 Valutazione della contaminazione ambientale da erbicidi**

*Responsabile scientifico: Roberto Dommarco*

**1.4 Valutazione della genotossicità, embriotossicità e tossicità riproduttiva di pesticidi selezionati**

*Responsabile scientifico: Angelo Carere*

**1.5 Studio epidemiologico sul rischio oncogeno associato all'esposizione a pesticidi**

*Responsabile scientifico: Pietro Comba*

- 1.6 Studio di aspetti epidemiologici su popolazioni agricole in relazione all'uso di antiparassitari  
*Responsabile scientifico:* Grazia Petrelli
- 1.7 Caratterizzazione dei rischi connessi alle sostanze chimiche e preparati pericolosi immessi nell'ambiente  
*Responsabile scientifico:* Roberto Binetti
- 1.8 Metodologie ed indagini sperimentali per la determinazione analitica di sostanze e preparati pericolosi in particolari condizioni di uso e come fonti di contaminazione  
*Responsabile scientifico:* Paola Di Prospero
- 1.9 Studio della potenziale esposizione ad agenti tossici contenuti in oggetti per l'infanzia  
*Responsabile scientifico:* Maria Rosaria Milana
2. **Sottoprogetto Bioelementi ed ambiente**  
*Coordinatore:* Sergio Caroli
  - 2.1 Sviluppo di metodologie analitiche combinate per la speciazione degli elementi e per la valutazione dell'impatto ambientale e dei biomeccanismi d'azione  
*Responsabile scientifico:* Sergio Caroli
  - 2.2 Valutazione, ottimizzazione e applicazione di metodi per l'analisi in fluidi biologici di elementi in traccia di interesse chimico-clinico  
*Responsabile scientifico:* Marina Patriarca
  - 2.3 Qualità dell'analisi. *Parte A:* Produzione di valori di riferimento per elementi di interesse clinico, nutrizionale e tossicologico in matrici biologiche ed ambientali.  
*Parte B:* Preparazione di materiali di riferimento per indagini in ecosistemi marini  
*Responsabile scientifico:* Sergio Caroli
  - 2.4 Sviluppo di metodiche di campionamento e pretrattamento ai fini dell'attendibilità delle determinazioni di elementi in matrici di interesse ambientale  
*Responsabile scientifico:* Nicola Violante
  - 2.5 Diffusione degli elementi nell'ambiente, loro interazione con gli organismi e loro impiego a scopo diagnostico  
*Responsabile scientifico:* Alessandro Alimonti

- 2.6 Esposizione agli elementi: uremia e dialisi renale  
*Responsabile scientifico:* Sergio Costantini
  - 2.7 Alluminio: aspetti tossicologici ed ambientali  
*Responsabile scientifico:* Rosa Giordano
  - 2.8 Cadmio: aspetti ambientali, tossicologici e di assunzione con gli alimenti  
*Responsabile scientifico:* Massimo Baldini
  - 2.9 Mercurio: contaminazione ambientale ed effetti sulla salute  
*Responsabile scientifico:* Ettore Coni
  - 2.10 Selenio: presenza nell'ambiente ed aspetti clinici  
*Responsabile scientifico:* Gino Morisi
  - 2.11 Interazione tra elementi e componenti dell'ecosistema marino  
*Responsabile scientifico:* Sergio Costantini
3. Sottoprogetto Fibre e polveri minerali  
*Coordinatore:* Luigi Paoletti
- 3.1 Epidemiologia della patologia da amianto in Italia  
*Responsabile scientifico:* Pietro Comba
  - 3.2 Valutazione degli effetti dell'esposizione cronica ad inquinanti atmosferici particolati tramite lo studio del particolato minerale presente in reperti di tessuto polmonare e nei liquidi di lavaggio broncoalveolare  
*Responsabile scientifico:* Luigi Paoletti
  - 3.3 Amianto nelle acque destinate al consumo umano in Italia  
*Responsabile scientifico:* Enzo Funari
  - 3.4 Sviluppo di metodi di campionamento dell'amianto nelle emissioni convogliate da impianti industriali e studio della correlazione tra le misure ottenute mediante diffrattometria a raggi X, microscopia ottica in contrasto di fase e microscopia elettronica  
*Responsabile scientifico:* Salvatore Puledda
  - 3.5 Documentazione ed informazione. Educazione sanitaria di popolazione esposta a fattori di rischio da amianto  
*Responsabile scientifico:* Maria Cristina Calicchia

- 4. Sottoprogetto Modelli e metodi di valutazione del rischio genotossico e cancerogeno**  
*Coordinatore: Margherita Bignami*
- 4.1 Induzione di mutazioni genomiche: indagini *in vitro* ed *in vivo*  
*Responsabile scientifico: Riccardo Crebelli*
- 4.2 Meccanismi molecolari di mutagenesi  
*Responsabile scientifico: Eugenia Dogliotti*
- 4.3 Analisi di banche dati e studi di correlazione struttura-attività per la valutazione del potenziale genotossico e la predizione di quello cancerogeno  
*Responsabile scientifico: Romualdo Benigni*
- 4.4 Basi molecolari della citotossicità da cancerogeni alchilanti  
*Responsabile scientifico: Margherita Bignami*
- 4.5 Meccanismi di trasformazione neoplastica e promozione tumorale  
*Responsabile scientifico: Margherita Bignami*
- 4.6 Epidemiologia molecolare dell'esposizione a cancerogeni genotossici  
*Responsabile scientifico: Eugenia Dogliotti*
- 4.7 Modelli dose-risposta per stime di rischio cancerogeno da agenti non genotossici  
*Responsabile scientifico: Anna Rita Bucchi*
- 4.8 Valutazione integrata di stime di rischio cancerogeno basate su diverse categorie di dati  
*Responsabile scientifico: Giovanni Alfredo Zapponi*
- 4.9 Uso di "sistemi esperti" per l'integrazione della conoscenza biologica e biochimica in processi di stima del rischio  
*Responsabile scientifico: Romualdo Benigni*
- 5. Sottoprogetto Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico**  
*Coordinatore: Luciano Vittozzi*
- 5.1 Meccanismi di citotossicità di nitrofurani e altre sostanze ambientali  
*Responsabile scientifico: Anna Laura Stamatì*

- 5.2 Studio dei meccanismi di azione a livello molecolare e cellulare di derivati dei nitroimidazoli  
*Responsabile scientifico:* Orazio Sapora
- 5.3 Ruolo del metabolismo ossidativo e riduttivo negli effetti tossici di composti alifatici polialogenati  
*Responsabile scientifico:* Luciano Vittozzi
- 5.4 Studio delle alterazioni biochimiche prodotte dai metaboliti del cloroformio e loro modulazione da parte di composti di largo consumo umano  
*Responsabile scientifico:* Emanuela Testai
- 5.5 Studi di embriotossicità e teratogenesi sui composti imidazolici  
*Responsabile scientifico:* Alberto Mantovani
- 5.6 Nefrotossicità ed epatotossicità di inquinanti ambientali  
*Responsabile scientifico:* Cecilia Guastadisegni
- 5.7 Studi sperimentali *in vivo* ed *in vitro* per la valutazione di indicatori biologici di tossicità riproduttiva maschile  
*Responsabile scientifico:* Maria Elsa Traina
- 5.8 Tossicologia dello sviluppo e comportamentale di roditori e primati esposti *in utero* a dosi subletali di organostannici  
*Responsabile scientifico:* Pier Giovanni Turillazzi
6. Sottoprogetto Sostanze chimiche esistenti: selezione di priorità mediante modelli matematici e saggi di screening tossicologico  
*Coordinatore:* Maria Livia Tosato
- 6.1 Caratterizzazione delle sostanze chimiche mediante descrittori strutturali correlabili alla esposizione ed alla tossicità  
*Responsabile scientifico:* Laura Passerini
- 6.2 Validazione di saggi di citotossicità su colture cellulari per lo screening tossicologico  
*Responsabili scientifici:* Anna Laura Stammati, Flavia Zucco
- 6.3 Saggi a breve termine per valutare gli effetti letali e subletali di inquinanti ambientali su organismi acquatici  
*Responsabile scientifico:* Maria Livia Tosato

- 6.4 Sviluppo e validazione di modelli QSAR per la stima di dati chimici e tossicologici di sostanze chimiche  
*Responsabile scientifico:* Maria Livia Tosato
7. Sottoprogetto Ecotossicità e destino ambientale  
*Coordinatore:* Alessandro Di Domenico
- 7.1 Modelli sperimentali per lo studio degli "stress" ambientali su organismi selezionati  
*Responsabile scientifico:* Gianluigi Dojmi Di Delupis
- 7.2 Trasformazioni abiotiche di composti organici alogenati persistenti in varie matrici di interesse ambientale  
*Responsabile scientifico:* Elena De Felip
- 7.3 Elaborazione di modelli per lo studio del destino ambientale di contaminanti chimici persistenti  
*Responsabile scientifico:* Alessandro Di Domenico
- 7.4 Studi metabolici e tossicologici su pesci  
*Responsabile scientifico:* Luciano Vittozzi
- 7.5 Qualità igienica di molluschi e di organismi acquatici in relazione alla qualità dell'ambiente  
*Responsabile scientifico:* Lucia Bonadonna
- 7.6 Biomasse algali: aspetti microbiologici e tossicologici  
*Responsabile scientifico:* Laura Volterra
- 7.7 Indagine conoscitiva sull'inquinamento ambientale degli invasi utilizzati per stoccaggio, allevamento e cattura dell'ittiofauna  
*Responsabile scientifico:* Alfredo Ioppolo
8. Sottoprogetto Processi atmosferici e qualità dell'aria  
*Coordinatore:* Maria Adele Bertolaccini
- 8.1 Metodologie di campionamento a selezione dimensionale degli aerosol atmosferici  
*Responsabile scientifico:* Achille Marconi
- 8.2 Qualità dell'aria e controllo di qualità dei dati  
*Responsabile scientifico:* Maria Adele Bertolaccini

- 8.3 Studio di un modello rappresentativo della contaminazione atmosferica in area urbana  
*Responsabile scientifico:* Maria Chiara Mura
- 8.4 Caratterizzazione chimica di frazioni di aerosol atmosferico  
*Responsabile scientifico:* Franco D'Innocenzio
- 8.5 Trasformazione chimica dell'aerosol atmosferico  
*Responsabile scientifico:* Salvatore Puledda
- 8.6 Valutazione dell'attività genotossica di inquinanti atmosferici e di emissioni autoveicolari  
*Responsabile scientifico:* Riccardo Crebelli
- 8.7 Caratterizzazione chimico-tossicologica di emissioni da combustione  
*Responsabile scientifico:* Luigi Turrio Baldassarri
- 8.8 Studio delle trasformazioni chimiche e strutturali della superficie di particelle metalliche e loro azione catalizzatrice dei gas dell'atmosfera  
*Responsabile scientifico:* Marco Diociaiuti
- 8.9 Indagini epidemiologiche su popolazioni professionalmente esposte a gas di scarico di motori e a vapori di carburanti  
*Responsabile scientifico:* Susanna Lagorio
- 8.10 Quantificazione della esposizione dell'uomo a inquinanti gassosi mediante lo studio dei gas espirati  
*Responsabile scientifico:* Antonio Reggiani
- 8.11 Idrocarburi policiclici aromatici: livelli di esposizione inalatoria della popolazione italiana  
*Responsabile scientifico:* Edoardo Menichini
- 8.12 Determinazione di alcuni composti organici volatili (COV) nell'aerosol urbano  
*Responsabile scientifico:* Sergio Fuselli
9. Sottoprogetto Qualità dell'acqua  
*Coordinatore:* Lorenzo Villa
- 9.1 Fonti e vie di diffusione di nitrati e microelementi come contaminanti delle acque destinate ad uso potabile  
*Responsabile scientifico:* Giancarlo Donati

- 9.2 Studio della tendenza dei pesticidi a contaminare le risorse idropotabili  
*Responsabile scientifico:* Enzo Funari
- 9.3 Corrosione batterica di materiali metallici a contatto con acque di diversa natura  
*Responsabile scientifico:* Francesca Anna Aulicino
- 9.4 Ricerca di virus e batteriofagi RNA e DNA in campioni di provenienza ambientale: acque superficiali di diverso tipo, liquami e fanghi residui  
*Responsabile scientifico:* Francesca Anna Aulicino
- 9.5 Aspetti igienico-sanitari del riutilizzo agricolo delle acque e dei fanghi di risulta dagli impianti di depurazione  
*Responsabile scientifico:* Massimo Ottaviani
- 9.6 L'impiego del telerilevamento nello screening dell'inquinamento ambientale  
*Responsabile scientifico:* Giorgio Catena
- 9.7 Biotecnologie in microbiologia ambientale: analisi molecolari per l'identificazione dei virus nell'acqua  
*Responsabile scientifico:* Michele Muscillo
- 9.8 Caratterizzazione della qualità microbiologica di ambienti acquatici in base alla ricerca di *Aeromonas* spp. quale indicatore microbico integrativo  
*Responsabile scientifico:* Lucia Bonadonna
10. Sottoprogetto Qualità del suolo e rifiuti  
*Coordinatore:* Egidio Zavattiero
- 10.1 Effetti sulla qualità del suolo nella gestione di discariche per rifiuti solidi urbani  
*Responsabile scientifico:* Egidio Zavattiero
- 10.2 Smaltimento e riutilizzo di scorie da incenerimento di rifiuti solidi urbani  
*Responsabile scientifico:* Olimpia Castagnoli
- 10.3 Migrazione nel suolo di inquinanti derivanti dallo smaltimento di carte e materie plastiche, anche in relazione alle varie fasi della loro degradazione  
*Responsabile scientifico:* Loredana Musmeci

- 10.4 Studio del comportamento di materiali di imballaggio alimentare in discariche  
*Responsabile scientifico:* Luciana Gramiccioni
- 10.5 Progetto "RIRI" (Rilevamento dei dati sulla produzione e smaltimento dei rifiuti)  
*Responsabile scientifico:* Franco Merli
- 10.6 Studio degli aspetti gestionali dei rifiuti solidi ospedalieri  
*Responsabile scientifico:* Anna Santarsiero
- 10.7 Studio e sviluppo di metodi analitici per la determinazione routinaria del contenuto di amianto nei rifiuti  
*Responsabile scientifico:* Achille Marconi
11. **Sottoprogetto Modelli di previsione dell'impatto delle sostanze chimiche sulla salute e sull'ambiente**  
*Coordinatore:* Giovanni Alfredo Zapponi
  - 11.1 Impatto sulla salute e l'ambiente attribuibile a specifiche politiche e progetti di sviluppo industriale, agricolo, urbano: raccolta ed elaborazione di dati  
*Responsabile scientifico:* Giovanni Alfredo Zapponi
  - 11.2 Studio di criteri e modelli per la definizione dei rischi attribuibili a scenari di contaminazione ambientale correlati a impianti ad alto rischio  
*Responsabile scientifico:* Giovanni Marsili
  - 11.3 Definizione del metodo di valutazione del rischio di tossicità in stabilimenti di alto rischio e sua applicazione  
*Responsabile scientifico:* Roberto Binetti
  - 11.4 Correlazione tra ambiente e salute nella metodologia di valutazione di impatto ambientale  
*Responsabile scientifico:* Giorgio Cortellessa
  - 11.5 Studio di criteri e modelli per la sorveglianza sanitaria nella valutazione di impatto ambientale  
*Responsabile scientifico:* Ludovica Malaguti
12. **Sottoprogetto Epidemiologia ambientale**  
*Coordinatore:* Antonio Reggiani
  - 12.1 Studio epidemiologico di cancerogeni industriali  
*Responsabili scientifici:* Pietro Comba, Roberta Pirastu

- 12.2 Studio del rischio cancerogeno fra i lavoratori degli istituti di ricerca  
*Responsabile scientifico:* Stefano Belli
- 12.3 Studio epidemiologico sugli effetti della esposizione a stirene  
*Responsabile scientifico:* Antonio Reggiani
- 13. Sottoprogetto Radiazioni ionizzanti  
*Coordinatore:* Mauro Belli
  - 13.1 Metrologia e dosimetria delle radiazioni ionizzanti  
*Responsabile scientifico:* Sandro Onori
  - 13.2 Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti a livello molecolare e cellulare  
*Responsabile scientifico:* Mauro Belli
  - 13.3 Studio di meccanismi di radiotossicità in sistemi cellulari inducibili al differenziamento *in vitro*  
*Responsabile scientifico:* Orazio Sabora
  - 13.4 Radioprotezione del paziente  
*Responsabile scientifico:* Filomena Mazzei
  - 13.5 Applicazioni della risonanza magnetica nucleare allo studio degli effetti prodotti dalle radiazioni ionizzanti  
*Responsabile scientifico:* Laura Guidoni
- 14. Sottoprogetto Radiazioni non ionizzanti  
*Coordinatore:* Martino Grandolfo
  - 14.1 Effetti biologici e dosimetria dei campi elettromagnetici  
*Responsabile scientifico:* Gianni Mariutti
  - 14.2 Radiazione ottica: effetti biologici, dosimetria e protezione  
*Responsabile scientifico:* Paolo Vecchia
- 15. Sottoprogetto Radioattività ambientale  
*Coordinatore:* Gloria Campos Venuti
  - 15.1 Radioattività naturale  
*Responsabile scientifico:* Gloria Campos Venuti
  - 15.2 Radioattività artificiale  
*Responsabile scientifico:* Serena Risica

15.3 Uso dei mezzi aerei per campionamento di particolato con caratterizzazione radioattiva ed elementale  
*Responsabile scientifico:* Salvatore Frullani

15.4 Rilevamento di contaminazione radioattiva al suolo mediante mezzo aereo  
*Responsabile scientifico:* Franco Garibaldi

**Progetto speciale Struttura della materia**  
*Coordinatori:* Eugenio Tabet, Salvatore Frullani

1. Fisica dei sistemi complessi  
*Responsabile scientifico:* Sandro Onori
2. Struttura e conformazione di biomolecole  
*Responsabili scientifici:* Mirella Matzeu, Filomena Mazzei
3. Controlli elettronici per comunicazioni su fibra ottica  
*Responsabile scientifico:* Barbara Caccia
4. Teoria microscopica della struttura nucleare e dell'interazione elettrone-nucleo  
*Responsabile scientifico:* Omar Benhar
5. Analisi delle proprietà nucleari della materia con sonde ad interazione elettromagnetica  
*Responsabile scientifico:* Salvatore Frullani
6. Studio delle interazioni e<sup>+</sup>e<sup>-</sup> ad alta energia  
*Responsabile scientifico:* Carlo Bosio

#### **Progetto Farmaci**

*Direttore del progetto:* Marino Massotti

1. Sottoprogetto Studio dell'invecchiamento cerebrale e di modelli sperimentali delle demenze senili  
*Coordinatore:* Hanna Michalek
  - 1.1 Lesioni dei nuclei basali del telencefalo di ratto come modello di demenze: studio degli effetti di farmaci nootropi  
*Responsabile scientifico:* Arsenia Scotti De Carolis

- 1.2 Modelli di demenze  
*Responsabile scientifico:* Alberto Loizzo
  - 1.3 Neurotrasmissione colinergica nel corso dell'invecchiamento: meccanismi recettoriali e post-recettoriali  
*Responsabile scientifico:* Annita Pintor
  - 1.4 Forme molecolari dell'acetilcolinesterasi cerebrale in vari ceppi di ratti nel corso della vita  
*Responsabile scientifico:* Hanna Michalek
  - 1.5 Neurotrasmissione GABAergica nel corso dell'invecchiamento  
*Responsabile scientifico:* Marino Massotti
2. Sottoprogetto Farmacologia previsionale  
*Coordinatore:* Marino Massotti
- 2.1 Analisi neurofarmacologica della interazione da parte di oppioidi ed ansiolitici sulla trasmissione GABAergica nel sistema nervoso centrale  
*Responsabile scientifico:* Marino Massotti
  - 2.2 Studio degli effetti elettroencefalografici e comportamentali di farmaci eccitatori e/o ansiogeni e dei loro antagonisti  
*Responsabile scientifico:* Arsenia Scotti De Carolis
  - 2.3 Studio elettrofisiologico *in vitro* su fettine di ippocampo di farmaci che influenzano la neurotrasmissione  
*Responsabile scientifico:* Stefano Sagratella
  - 2.4 Ruolo del sistema endorfinico in un modello sperimentale di allucinosi animale  
*Responsabile scientifico:* Alberto Loizzo
  - 2.5 Reattività cardiovascolare e polmonare: aspetti fisiofarmacologici  
*Responsabile scientifico:* Paola Del Basso
  - 2.6 Variazioni circadiane del tono vascolare: ruolo del sistema nervoso simpatico  
*Responsabile scientifico:* Giuseppe Marano
  - 2.7 Studio dell'influenza di aminoacidi eccitatori ed adenosina in modelli di disfunzione del sistema DOPA-minergico  
*Responsabile scientifico:* Patrizia Popoli

- 2.8 Malattie orfane gastrointestinali: malattie infiammatorie intestinali croniche (modelli animali, interventi farmacologici)  
*Responsabile scientifico:* Maria Teresa Tebano
3. Sottoprogetto **Struttura, attività dei farmaci**  
*Coordinatore:* Maurizio Cignitti
- 3.1 Interazione farmaco-sito attivo: modelli molecolari  
*Responsabile scientifico:* Laura Soccorsi
- 3.2 Sintesi e valutazione di composti ad attività anticonvulsivante  
*Responsabile scientifico:* Franco Gatta
- 3.3 Studio di composti aventi affinità per i recettori cerebrali, ai fini di una loro utilizzazione in diagnostica avanzata (NMR per immagini, scintigrafia)  
*Responsabile scientifico:* Guido Settimj
- 3.4 Sviluppo di nuovi farmaci da piante della medicina tradizionale  
*Responsabile scientifico:* Corrado Galeffi
4. Sottoprogetto **Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci**  
*Coordinatore:* Elena Ciranni
- 4.1 La formulazione farmaceutica in relazione alla qualità ed azione del medicamento  
*Responsabile scientifico:* Elena Ciranni
- 4.2 Studio di metodologie di analisi farmaceutica  
*Responsabile scientifico:* Anna Farina
- 4.3 Fasi stazionarie chirali in cromatografia liquida ad alta risoluzione e loro applicazione nell'analisi farmaceutica  
*Responsabile scientifico:* Francesco La Torre
- 4.4 Effetti sulla struttura di farmaci dei processi di sterilizzazione mediante irraggiamento gamma o elettronico.  
*Responsabile scientifico:* Elena Ciranni
5. Sottoprogetto **Abuso di droga e tossicodipendenze**  
*Coordinatore:* Ustik Avico
- 5.1 Modalità di trattamento dei tossicodipendenti da oppiacei con farmaci antagonisti e non-agonisti  
*Responsabile scientifico:* Emilio Sternieri

- 5.2 Individuazione di markers d'uso di psicodroghe non soggette a prescrizione medica: aspetti biochimico-clinici e monitoraggio  
*Responsabile scientifico:* Teodora Macchia
- 5.3 Abuso di droga e ripercussioni sul sistema immunitario  
*Responsabile scientifico:* Roberta Pacifici
- 5.4 Uso degli indicatori nell'epidemiologia delle tossicodipendenze  
*Responsabile scientifico:* Ustik Avico
6. Sottoprogetto Farmacocinetica  
*Coordinatore:* Piergiorgio Zuccaro
- 6.1 Utilizzo di modelli in farmacocinetica sperimentale nell'analisi dei meccanismi d'azione dei farmaci  
*Responsabile scientifico:* Annarita Meneguz
- 6.2 Fattori di variabilità in farmacocinetica  
*Responsabile scientifico:* Piergiorgio Zuccaro
- 6.3 Sviluppo e convalida di metodi analitici negli studi di farmacocinetica  
*Responsabile scientifico:* Peppino Betto
- 6.4 Monitoraggio della L-DOPA e performances motorie in pazienti parkinsoniani  
*Responsabile scientifico:* Claudio Lucarelli

#### Progetto Patologia infettiva

*Direttore del progetto:* Gianfranco Donelli

1. Sottoprogetto Biologia e genetica molecolare  
*Coordinatore:* Giovanni Battista Rossi
- 1.1 Biologia molecolare dei parassiti malarici  
*Responsabile scientifico:* Clara Frontali
- 1.2 Diagnosi e profilassi della rabbia  
*Responsabile scientifico:* Maria Tollis

- 1.3 Enterovirus e virus enteritogeni: caratterizzazione molecolare e antigenica. Studio di ricombinanti virali e vettori di espressione di possibile applicazione ai fini vaccinali  
*Responsabile scientifico:* Lucia Fiore
- 1.4 Infezioni virali persistenti in cellule in coltura  
*Responsabile scientifico:* Loredana Nicoletti
- 1.5 Interazioni virus cellula nell'infezione da HIV: 1. Studi sulla variabilità biologica, antigenica e genomica degli HIV; 2. Isolamento e clonaggio di una variante non produttiva inducente interferenza virale omologa; 3. Analisi di domini lipidici di membrane in corso di infezione da HIV  
*Responsabile scientifico:* Giovanni Battista Rossi
- 1.6 Isolamento di antigeni monoclonali della brucella  
*Responsabile scientifico:* Piero Augusto Battaglia
- 1.7 Regolazione dell'espressione genica da parte di interferoni ed altre molecole regolatrici in cellule differenzianti e non  
*Responsabile scientifico:* Angela Battistini
- 1.8 Studio delle interazioni tra HIV e cellule del sistema nervoso centrale *in vitro*  
*Responsabile scientifico:* Giulio Levi
- 1.9 Studio dei meccanismi di replicazione dei virus ad RNA negativo con genoma segmentato  
*Responsabile scientifico:* Colomba Giorgi
- 1.10 Studio della variabilità di ceppi di virus trasmessi da artropodi in relazione a variazioni ambientali  
*Responsabile scientifico:* Maria Grazia Ciufolini
- 1.11 Studio istopatologico delle complicanze neurologiche in corso di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita  
*Responsabile scientifico:* Fiorella Malchiodi, Albedi
- 1.12 Variabilità dei virus influenzali in rapporto alla loro distribuzione e persistenza in ospiti animali  
*Responsabile scientifico:* Isabella Donatelli
- 1.13 Virus dell'epatite B: studio delle proteine coinvolte nell'infezione e nella regolazione genica  
*Responsabile scientifico:* Carlo Delfini

**2. Sottoprogetto Epidemiologia dell'AIDS***Coordinatore: Donato Greco*

- 2.1 Andamento temporale di markers virologici (presenza di antigeni o di genoma virale) ed immunologici in una coorte di sieronegativi ad anticorpi anti-HIV  
*Responsabile scientifico: Donato Greco*
- 2.2 La mortalità per AIDS in Italia ed il suo impatto sulla struttura della popolazione  
*Responsabile scientifico: Susanna Conti*
- 2.3 Modelli matematici per l'interpretazione e la stima della quota di popolazione sieropositiva per HIV e dei nuovi casi di AIDS attesi nei prossimi anni  
*Responsabile scientifico: Arduino Verdecchia*
- 2.4 Ricerca e formazione in Sanità Pubblica applicata alle infezioni da HIV  
*Responsabile scientifico: Donato Greco*
- 2.5 Sieroepidemiologia delle infezioni da HIV in gruppi di popolazione eterosessuale  
*Responsabile scientifico: Paolo Pasquini*
- 2.6 Studio di prevalenza dell'infezione da HIV1 e HIV2 in una popolazione sentinella composta da pazienti affetti da malattie a trasmissione sessuale  
*Responsabile scientifico: Stefania Salmaso*
- 2.7 Sviluppo dei sistemi di classificazioni isoseverità e isorisorse per i ricoverati per AIDS in ospedali per acuti: Diagnosis Related Groups (DRGs) e Disease Staging  
*Responsabile scientifico: Francesco Taroni*

**3. Sottoprogetto Immunomodulatori, citochine e chemioterapia***Coordinatore: Antonio Cassone*

- 3.1 Attività immunoregolatoria di prpteine di HIV  
*Responsabili scientifici: Alma Luciana Luzzati, Orsola Pugliese*
- 3.2 Gli antigeni di superficie negli streptococchi come fattori di virulenza e loro ruolo nelle risposte dell'ospite  
*Responsabile scientifico: Graziella Orefici*

- 3.3 Mannoproteine della superficie cellulare di *Candida albicans*  
*Responsabile scientifico*: Antonio Cassone
  - 3.4 Meccanismi d'azione degli interferon murini e di altre citochine  
*Responsabile scientifico*: Giovanni Battista Rossi
  - 3.5 Meccanismi di resistenza agli antibiotici beta-lattamici nei micobatteri e in alcune specie correlate (corinebatteri e nocardie)  
*Responsabile scientifico*: Lanfranco Fattorini
  - 3.6 Meccanismo d'azione molecolare di antivirali su enterovirus  
*Responsabile scientifico*: Lucia Fiore
  - 3.7 Ruolo biologico dei polisaccaridi capsulari e del lipopolisaccaride di *Bacteroides fragilis* e di specie affini  
*Responsabile scientifico*: Annalisa Pantosti
  - 3.8 Ruolo del monocita/macrofago e citochine (i.e. interferon e tumor necrosis factor) nella patogenesi dell'AIDS  
*Responsabile scientifico*: Filippo Belardelli
  - 3.9 Studi sull'espressione di geni per gli interferon e altre citochine in condizioni fisiologiche ed analisi della loro possibile funzione *in vivo*  
*Responsabile scientifico*: Enrico Proietti
4. Sottoprogetto Meccanismi di trasmissione dell'infezione  
*Coordinatore*: Giancarlo Majori
- 4.1 Diagnostica, epidemiologia e controllo della malaria  
*Responsabile scientifico*: Giancarlo Majori
  - 4.2 Eco-biologia di artropodi di interesse sanitario: identificazione del ruolo vettore e metodi di controllo  
*Responsabile scientifico*: Michele Maroli
  - 4.3 Ecoepidemiologia delle leptosirosi in Italia  
*Responsabile scientifico*: Beniamino Cacciapuoti
  - 4.4 Epidemiologia delle epatiti virali  
*Responsabile scientifico*: Alfonso Mele
  - 4.5 Epidemiologia e controllo delle leishmaniosi  
*Responsabile scientifico*: Luigi Gradoni

- 4.6 Prevenzione e controllo delle infezioni ospedaliere  
*Responsabile scientifico:* Maria Luisa Moro
- 4.7 Ricerca e caratterizzazione di anticorpi protettivi nella malattia di Lyme  
*Responsabile scientifico:* Beniamino Cacciapuoti
- 5 Sottoprogetto Meccanismi di virulenza  
*Coordinatore:* Gianfranco Donelli
  - 5.1 Antigeni di superficie di *Campylobacter pylori* come markers di virulenza  
*Responsabile scientifico:* Ida Luzzi
  - 5.2 Infezioni da *Escherichia coli*  
*Responsabile scientifico:* Alfredo Caprioli
  - 5.3 Interazioni virus enteritogeni - cellule ospiti  
*Responsabile scientifico:* Fabiana Superi
  - 5.4 Le infezioni da rotavirus: 1. Caratterizzazione biochimica ed antigenica di ceppi virali di interesse clinico; 2. Studio dei meccanismi di neutralizzazione di anticorpi virus specifici  
*Responsabile scientifico:* Franco Maria Ruggeri
  - 5.5 Metabolismo del ferro, plasmidi e rapporto ospite-parassita in *Legionella*  
*Responsabile scientifico:* Maddalena Castellani Pastoris
  - 5.6 Plasmidi e virulenza in *Salmonella* e *Yersinia*  
*Responsabile scientifico:* Mirella Fantasia
  - 5.7 Studio dei fattori di virulenza del *Clostridium difficile*  
*Responsabile scientifico:* Paola Mastrantonio
  - 5.8 Studio delle interazioni tra batteri patogeni e cellule dell'ospite  
*Responsabile scientifico:* Gianfranco Donelli
- 6. Sottoprogetto Modelli animali  
*Coordinatore:* Rodolfo Nello Lorenzini
  - 6.1 Brucellosi degli animali: sviluppo di vaccini convenzionali e non convenzionali, tecniche immunodiagnostiche, produzione anticorpi monoclonali  
*Responsabile scientifico:* Franco Ciuchini

- 6.2 **Cryptosporidiosi**  
*Responsabile scientifico:* Edoardo Pozio
- 6.3 **Fattori di virulenza di *Candida* e loro espressione nella patogenesi della vaginite**  
*Responsabile scientifico:* Flavia De Bernardis
- 6.4 **Modelli per lo studio di antiparassitari. Echinococcosi/ idatidosi**  
*Responsabile scientifico:* Rodolfo Nello Lorenzini
- 6.5 **Studio della replicazione *in vivo* degli epadnavirus ed interazione con la replicazione del virus delta**  
*Responsabile scientifico:* Maria Rapicetta
- 6.6 **Studio dell'infezione da virus della immunodeficienza felina (FIV) nel gatto**  
*Responsabile scientifico:* Rodolfo Nello Lorenzini
- 6.7 **Sviluppo di un modello animale per l'AIDS: studio dell'infezione da SIV in *Macaca fascicularis***  
*Responsabile scientifico:* Paola Verani
7. **Sottoprogetto Tecniche diagnostiche avanzate**  
*Coordinatore:* Paola Verani
- 7.1 **Caratterizzazione eziologica delle infezioni acute e croniche da virus epatitici**  
*Responsabile scientifico:* Maria Rapicetta
- 7.2 **DNA cromosomiale e acidi grassi nella tassonomia del genere *Leptospira***  
*Responsabile scientifico:* Lorenzo Ciceroni
- 7.3 **Echinococcosi/idatidosi umana: studi immunologici**  
*Responsabile scientifico:* Alessandra Siracusano
- 7.4 **Immunodiagnosi della pneumocistosi: identificazione di antigeni e di anticorpi specifici per *Pneumocystis carinii*; produzione di anticorpi monoclonali**  
*Responsabile scientifico:* Giuseppe Vicari
- 7.5 **Infezioni di elminti**  
*Responsabile scientifico:* Edoardo Pozio

- 7.6 Miglioramento di tecniche diagnostiche atte a rilevare risposte anticorpali e stato e livelli di trascrizione del genoma virale  
*Responsabile scientifico: Paola Verani*
- 7.7 Produzione di sonde molecolari per la diagnosi di infezioni da protozoi flagellati, amebe e toxoplasmi  
*Responsabile scientifico: Marina Gramiccia*
- 7.8 Sonde di DNA nella diagnostica del *Bacteroides fragilis* e del *Clostridium difficile*  
*Responsabile scientifico: Paola Mastrantonio*

#### **Progetto Patologia non infettiva**

*Direttore del progetto: Cesare Peschle*

##### **1. Sottoprogetto Fisiopatologia cellulare**

*Coordinatore: Giuliano D'Agnolo*

- 1.1 Le cellule staminali ed i progenitori emopoietici: cinetica e relativi meccanismi di regolazione  
*Responsabili scientifici: Marco Gabbianelli, Cesare Peschle*
- 1.2 Studi spettroscopici (RMN ed EPR) e biologici di cellule normali e neoplastiche, anche con l'ausilio di metodi matematici e statistici nell'analisi del segnale di RMN  
*Responsabili scientifici: Laura Guidoni, Vincenza Viti*
- 1.3 Danno da radicali dell'ossigeno e organizzazione della membrana dell'eritrocita umano nell'invecchiamento cellulare o in conseguenza di stati patologici  
*Responsabile scientifico: Maurizio Minetti*
- 1.4 Studi NMR di alterazioni metaboliche in cellule neoplastiche nella crescita, nel differenziamento e nella risposta ad agenti antitumorali *in vivo* e *in vitro*  
*Responsabile scientifico: Franca Podo*
- 1.5 Recettori dei fattori di crescita emo-linfopoietici (emopoietine e transferrina)  
*Responsabili scientifici: Ugo Testa, Nadia Maria Sposi*

- 1.6 Ruolo dei recettori nella fusione di membrane biologiche e nel meccanismo di ingresso di tossine proteiche  
*Responsabile scientifico:* Maurizio Tomasi
2. Sottoprogetto: Immunologia  
*Coordinatore:* Giuseppe Vicari
- 2.1 Analisi del fenomeno della chemioresistenza in cellule tumorali umane attraverso l'isolamento e la caratterizzazione di sonde immunologiche e genetiche  
*Responsabile scientifico:* Maurizio Cianfriglia
- 2.2 Purificazione e caratterizzazione di linfociti citotossici (NK, T $\gamma$  $\delta$ , TNK) e di progenitori emopoietici con la citometria a flusso e studio del relativo programma proliferativo-differenziativo  
*Responsabili scientifico:* Paola Samoggia
- 2.3 Studio dell'interazione tra linfociti con attività "natural killer" (NK e LAK) e cellule bersaglio tumorali  
*Responsabile scientifico:* Giuseppe Arancia
- 2.4 Regolazione e modulazione di risposte anticorpali antigene-specifiche  
*Responsabile scientifico:* Alma Luciana Luzzati
- 2.5 Meccanismi di regolazione coinvolti nel fenomeno dell'autoreattività dei linfociti "T" umani  
*Responsabile scientifico:* Orsola Pugliese
- 2.6 Valutazione della risposta immunitaria verso allergeni ambientali caratterizzati e standardizzati  
*Responsabili scientifici:* Carlo Pini, Gabriella Di Felice
- 2.7 Standardizzazione biologica e sviluppo di metodi per la rivelazione e la misura di attività biologiche  
*Responsabili scientifici:* Clelia Collotti, Giuliano Gentili
3. Sottoprogetto: Malattie ereditarie congenite ed errori congeniti del metabolismo  
*Coordinatore:* Cesare Peschle
- 3.1 Meccanismi di regolazione della Hb sintesi: lo switch perinatale HbF-HbA e la riattivazione della sintesi di HbF in età adulta  
*Responsabile scientifico:* Cesare Peschle

- 3.2 Sindromi talassemiche e trapianto del midollo osseo  
*Responsabile scientifico:* Adriana Massa
- 3.3 Indagini sul meccanismo di azione dei peptidi di cereali tossici nella malattia celiaca  
*Responsabile scientifico:* Massimo De Vincenzi
- 3.4 Valutazione di enzimi nel liquido amniotico per la diagnosi prenatale di fibrosi cistica  
*Responsabile scientifico:* Giancarlo Severini
- 3.5 Struttura, regolazione ed espressione di geni codificanti per fattori della coagulazione: analisi in cellule epatiche e megacariocitarie  
*Responsabile scientifico:* Hamisa Jane Hassan
4. Sottoprogetto: **Malattie cardiovascolari e degenerative**  
*Coordinatore:* Alfredo Cantafora
- 4.1 Ruolo della HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> nelle malattie cardiovascolari e aterosclerosi (soppressa)  
*Responsabile scientifico:* Angela Maria Buongiorno
- 4.2 Carriers lipidici naturali e sintetici. Loro ruolo nel metabolismo epatico e cellulare dei lipidi  
*Responsabile scientifico:* Alfredo Cantafora
- 4.3 Studio di molecole biologiche nel decorso clinico e istopatologico di ratti affetti da encefalite allergica cronica (CR-EAE)  
*Responsabile scientifico:* Annamaria Confaloni
- 4.4 Polimorfismo genetico dell'apolipoproteina B e malattia aterosclerotica precoce  
*Responsabile scientifico:* Carlo Delfini
- 4.5 Programma di ricerca sulle sindromi ipoglicemiche (soppressa)  
*Responsabile scientifico:* Onofrio Lostia
- 4.6 Ruolo dei catecoli nelle patologie cardiovascolari da stress e nelle neoplasie nervose secernenti: aspetti fisiopatologici e metodologico-diagnostici  
*Responsabile scientifico:* Claudio Lucarelli

- 4.7 Meccanismi che alterano la struttura e la funzione della mielina  
*Responsabile scientifico:* Serafina Salvati
5. Sottoprogetto: Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo  
*Coordinatore:* Cesare Peschle
- 5.1 Le basi molecolari dello sviluppo: gli onco geni  
*Responsabile scientifico:* Adele Giampaolo
- 5.2 Ruolo dei proto-oncogeni nell'ematopoiesi e nello sviluppo ontogenetico umano  
*Responsabile scientifico:* Alessandra Carè
- 5.3 Caratterizzazione biologico-molecolare di varianti metastatizzanti di cellule eritroleucemiche di Friend  
*Responsabili scientifici:* Filippo Belardelli, Simonetta Pulciani
- 5.4 Ruolo della matrice extracellulare nella trasformazione neoplastica della mucosa gastrointestinale  
*Responsabile scientifico:* Fiorella Malchiodi Albedi
- 5.5 Studio di modelli embrionali umani e murini *in vitro*: sviluppo e differenziamento ematopoietico nel fegato e in linee embrionali staminali totipotenti  
*Responsabile scientifico:* Massimo Sargiacomo
6. Sottoprogetto: Meccanismo di azione di agenti con attività anti-tumorale  
*Coordinatore:* Filippo Belardelli
- 6.1 Interazione tra agenti anti-tumorali e strutture subcellulari  
*Responsabile scientifico:* Giuseppe Arancia
- 6.2 Ruolo del citoscheletro e della membrana nel meccanismo di morte cellulare  
*Responsabile scientifico:* Walter Malorni
- 6.3 Studi sui meccanismi dell'azione anti-tumorale di interferone e di altre citochine in modelli di tumori murini e umani  
*Responsabili scientifici:* Filippo Belardelli, Enrico Proietti
- 6.4 c-myc e c-abl: inibizione da oligodesossinucleotidi antisense (anti-RNA) della proliferazione emopoietica normale e neoplastica, *in vitro* ed *in vivo*  
*Responsabili scientifici:* Mauro Valtieri, Cesare Peschle

- 7. Sottoprogetto: Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche**  
*Coordinatore: Aurelia Sargentini*
- 7.1 Valutazione dei dispositivi impiantabili  
*Responsabili scientifici: Vincenzo Barbaro, Pietro Chistolini*
- 7.2 Strumentazione e metodologie per la riabilitazione motoria  
*Responsabile scientifico: Velio Macellari*
- 7.3 Progettazione e studio di fattibilità di un sistema informativo per l'archiviazione e la disseminazione di dati tecnici ed economici di sicurezza, di valutazione e di impiego per una razionalizzazione di uso della strumentazione ospedaliera  
*Responsabile scientifico: Massimo Neroni*
- 7.4 Aspetti della biocompatibilità di materiali ed ottimizzazione di dispositivi impiantabili  
*Responsabile scientifico: Salvatore Caiazza*
- 8. Sottoprogetto: Biologia e fisiopatologia comportamentale**  
*Coordinatore: Giorgio Bignami*
- 8.1 Modelli sperimentali di ontogenesi dei sistemi di regolazione comportamentale  
*Responsabile scientifico: Enrico Alleva*
- 8.2 Fattori di crescita polipeptidici e regolazioni comportamentali nel roditore  
*Responsabile scientifico: Gemma Calamandrei*
- 8.3 Acquisizione di comportamenti complessi nei primati e suoi correlati biofisiologici: confronti con i modelli di sviluppo affettivo e cognitivo nell'uomo  
*Responsabili scientifici: Elisabetta Visalberghi, Enrico Alleva, Vincenzo Barbaro*
- 8.4 Sviluppo di tecniche e procedure di analisi di dati sperimentali ed epidemiologici  
*Responsabile scientifico: Flavia Chiarotti*
- 9. Sottoprogetto: Neurobiologia**  
*Coordinatore: Giulio Levi*
- 9.1 Cellule macrogliali del sistema nervoso centrale in coltura primaria: differenziamento, funzioni e proliferazione  
*Responsabile scientifico: Giulio Levi*

- 9.2 Interazioni tra cellule gliali del sistema nervoso centrale e sistema immunitario  
*Responsabile scientifico:* Francesca Aloisi
- 9.3 Trasmissione eccitatoria nel sistema nervoso centrale: recettori e canali per gli aminoacidi eccitatori in cellule neuronali e gliali  
*Responsabile scientifico:* Vittorio Gallo
- 9.4 Studio dell'espressione, organizzazione e regolazione di proteine del citoscheletro corticale in cellule del sistema nervoso  
*Responsabile scientifico:* Tamara Corinna Petrucci
- 9.5 Studio di neuropatie ereditarie correlate con difetti del catabolismo degli sfingolipidi  
*Responsabile scientifico:* Anna Maria Vaccaro
- 9.6 Valutazione *in vivo* dell'ossigenazione cerebrale in diverse condizioni fisiopatologiche mediante tecniche spettroscopiche  
*Responsabili scientifici:* Marco Ferrari, Maurizio Minetti
10. **Sottoprogetto: Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative**  
*Coordinatore:* Alessandro Menotti
- 10.1 Epidemiologia della patologia cronica prevalente neonatale ed infantile e fattori di rischio predisponenti alla patologia dell'adulto  
*Responsabile scientifico:* Amedeo Spagnolo
- 10.2 Fattori di rischio, stile di vita, abitudini alimentari e speranza di vita negli adulti  
*Responsabili scientifici:* Alessandro Menotti, Gino Farchi
- 10.3 Caratteristiche predisponenti lo stato psicofisico dell'anziano  
*Responsabile scientifico:* Simona Giampaoli
- 10.4 Epidemiologia della colelitiasi  
*Responsabile scientifico:* Sergio Mariotti
- 10.5 Studio di coorte retrospettivo della mortalità per patologie cronico-degenerative in lavoratori delle centrali termoelettriche  
*Responsabile scientifico:* Maria Grazia Petrelli

10.6 Controllo comunitario integrato delle malattie cronico-degenerative. Meccanismi osservazionali per la valutazione della salute comunitaria  
*Responsabile scientifico: Simona Giampaoli*

10.7 Demografia sanitaria e dinamica delle popolazioni  
*Responsabili scientifici: Arduino Verdecchia, Riccardo Capocaccia*

### **Progetto Sicurezza d'uso degli alimenti**

*Direttore del progetto: Angelo Stacchini*

#### **1. Sottoprogetto Alimenti e ambiente**

*Coordinatori: Adriana Bocca, Laura Toti*

1.1. Fattori ambientali, funghi tossigeni e produzione di micotossine  
*Responsabile scientifico: Marina Miraglia*

1.2. Interazione tra flora microbica e contaminanti  
*Responsabile scientifico: Silvana Gizzarelli*

1.3. Valutazione dell'impatto ambientale ed eventuali sinergismi con la tecnologia produttiva  
*Responsabile scientifico: Adriana Bocca*

1.4. Biotossine algali in molluschi eduli lamellibranchi  
*Responsabile scientifico: Laura Toti*

1.5. Enterovirus negli alimenti  
*Responsabile scientifico: Luciana Croci*

1.6. Infezioni da Clostridi produttori di tossine botuliniche  
*Responsabile scientifico: Lucia Fenicia*

#### **2. Sottoprogetto Alimenti e tecnologie**

*Coordinatori: Paolo Aureli, Claudia Micco*

2.1. Sistemi alternativi di coltivazione: studio modello sui cereali  
*Responsabile scientifico: Marina Miraglia*

2.2. Residui da trattamento  
*Responsabile scientifico: Elisabetta Sanzini*

- 2.3. Germi patogeni negli alimenti  
*Responsabile scientifico:* Beatriz Pasolini
  - 2.4. Fattori di modulazione della flora microbica nell'ambito della produzione e conservazione degli alimenti  
*Responsabile scientifico:* Leucio Orefice
  - 2.5. Influenza delle modalità di conservazione e dei trattamenti non convenzionali sulla qualità igienico-sanitaria degli alimenti  
*Responsabile scientifico:* Luciana Gramiccioni
  - 2.6. Modificazioni indotte dai trattamenti convenzionali sui macro e micronutrienti  
*Responsabile scientifico:* Fabio Fabietti
  - 2.7. Formazione endogena di non nutrienti  
*Responsabile scientifico:* Rosa Draisci
  - 2.8. Sviluppo di metodologie per la determinazione di anabolizzanti impiegati negli animali destinati al consumo umano  
*Responsabile scientifico:* Gabriella Moretti
  - 2.9. Rischi connessi con i materiali ed oggetti destinati al contatto con alimenti e sostanze di uso biomedico e personale  
*Responsabile scientifico:* Luciana Gramiccioni
  - 2.10. Alimenti trattati con radiazioni ionizzanti: identificazione di alterazioni molecolari e dosimetria fisica e biologica  
*Responsabile scientifico:* Orazio Saporea
  - 2.11. Caratteristiche chimiche e biologiche di oli essenziali e riflessi applicativi  
*Responsabile scientifico:* Giuseppe Salvatore
3. Sottoprogetto Alimenti e nutrizione  
*Coordinatori:* Guido Bellomonte, Fabio Zanasi
- 3.1. Valutazione dello stato nutrizionale mediante alcuni indici biochimici  
*Responsabile scientifico:* Elisabetta Sanzini
  - 3.2. Malnutrizione infantile: oligoelementi in corso di terapia dietetica  
*Responsabile scientifico:* Marina Miraglia

- 3.3. **Influenza di alcuni componenti alimentari sullo sviluppo di placche aterosclerotiche in modelli animali**  
*Responsabile scientifico: Fabio Zanasi*
  
- 3.4. **Studio dell'esposizione a prodotti di larga diffusione: alcol**  
*Responsabile scientifico: Giovanni Marsili*

**APPENDICE 1:**

*Pubblicazioni 1991*



**Pubblicazioni:**

Adone, R., Ciuchini, F., Pistoia, C., Marcon, G., Piccininno, G. (1991). Protective activity to murine experimental Brucellosis conferred by monoclonal antibody. ISS/32 anti-B. Abortus. *J. Vet. Med. B.*, 38: 397-400.

Agatensi, L., Franchi, F., Mondello, F., Bevilacqua, R.L., Ceddia, T., De Bernardis, F., Cassone, A. (1991). Vaginopathic and proteolytic *Candida* species among out patients attending a gynaecology clinic. *J. Clin. Pathol.*, 44: 826-830.

Agresti, C., Aloisi, F., Levi, G. (1991). Heterotypic and homotypic cellular interactions influencing the growth and differentiation of biopotential oligodendrocyte type-2 astrocyte progenitors in culture. *Dev. Biol.*, 144: 16-29.

Alano, P. (1991). Plasmodium sexual stage antigens. *Parasitol. Today*, 7 (8): 199-203.

Alimonti, A., Dominici, C., Petrucci, F., La Torre, F., Caroli, S., (1991). Analytical and pharmacokinetic studies in anticancer chemotherapy. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 527-534.

Allen, S.G., Bernhardt, J.H., Driscoll, C.M.H., Grandolfo, M., Mariutti, G.F., Matthes, R., Mc Kinlay, A.F., Steinmetz, M., Vecchia, P., Whillock, M. (1991). Proposals for basic restrictions for protection against occupational exposure to electromagnetic non-ionizing radiations. Recommendations of an international Working Group set up under the auspices of the Commission of the European Communities. *Phys. Med.*, 7 (2): 77-89.

Alleva, E., Aloe, L. (1991). Nerve growth factor effects on the neuroimmunoendocrine system: a biobehavioral perspective. In: *Growth factors of the vascular and nervous systems*. International symposium on biotechnology of growth factors. Milan, May 1991. C. Lenfant, R. Paoletti, A. Albertini (Eds). Basel, Karger. p. 80-86.

Alleva, E., Aloe, L. (1991). NGF levels in plasma and CNS following psychosocial stress in adult mice. In: *Biological psychiatry*. G. Racagni *et al.* (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. Vol. 2, p. 651-653.

Alleva, E., Aloe, L., Bigi, S., De Acetis, L. (1991). Capsaicin affects aggressive behavior, but not hot plate responding, of adult male mice. *Physiol. Behav.*, 49: 715-719.

Alleva, E., Calamandrei, G. (1990, pubbl. 1991). On the functional role of polypeptide growth factors in rodent neurobehavioural development. *Acta Neurobiol. Exp.*, 50: 341-352.

Alliquant, B., Staugaitis, S.M., D'Urso, D., Colman, D.R. (1991). The ectopic expression of myelin basic protein isoforms in *Shiverer* oligodendrocytes: implications for myelinogenesis. *J. Cell Biol.*, 113 (2): 393-403.

Aloisi, F. (1991). *In vitro* studies on the interactions between antigen-specific T line cells and CNS glial cells. *Cytotechnology*, 5: S166-167.

Alvaro, D., Angelico, M., Cantafora, A., Gaudio, E., Gandin, C., Santini, M.T., Masella, R., Capocaccia, L. (1991). Improvement of estradiol 17-B-D-Glucuronide cholestasis by intravenous administration of dimethylethanolamine in the rat. *Hepatology*, 13: 1158-1172.

Amenta, F., Bronzetti, E., Caporali, M.G., Ciriaco, E., Germanà, G.P., Niglio, T., Ricci, A., Scotti De Carolis A. (1991). Nucleus basalis magnocellularis lesions impair mossy fiber system in rat hippocampus: a quantitative histochemical and ultrastructural study. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 12: 49-58.

Andreoli, T., Dal Degan, B., De Angelis, I., Fortunati, E., Reggiani, D., Bianchi, V., Tiozzo, R., Zucco, F. (1991). Evaluation of metabolic endpoints of acute cytotoxicity in V79 fibroblasts. *Toxicol. in vitro*, 5 (5/6): 549-553.

Angelico, M., Gardin, C., Canuzzi, P., Bertasi, S., Cantafora, A., De Santis, A., Quattrucci, S., Antonelli, M. (1991). Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. *Hepatology*, 14 (5): 768-775.

Arancia, G. (1991). Individuation of subcellular targets of antitumor agents by ultrastructural methods. *Cytotechnology*, 5: S19-22.

Arancia, G., Donelli, G. (1991). Cell membranes as target for anticancer agents. *Pharmacol. Res.*, 24 (3): 205-217.

Arancia, G., Leonetti, C., Malorni, W., Greco, C., Formisano, G., Marangolo, M., Zupi, G. (1991). Different effects of sequential combinations of *N*-methylformamide with 5-fluorouracil on human colon carcinoma cells growing in nude mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 117: 351-358.

Arancia, G., Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Cerruti, G., Favre, A., Zeromski, J., Grossi, C.E., Moretta, A. (1991). Morphological features of cloned lymphocytes expressing  $\gamma\delta$  T cell receptors. *Eur. J. Immunol.*, 21: 173-178.

Arancia, G., Malorni, W., Iosi, F., Zarcone, D., Cerruti, G., Moretta, A., Grossi, C.E. (1991). Growth features of T-cell receptor gamma/delta-positive cell clones. *Immunol. Res.*, 10: 331-333.

Arancia, G., Sirianni, M.C., Malorni, W., Soddu, S., Crateri, P., Fiorentini, C., Aiuti, F., Donelli, G. (1991). Suicide behavior of target cells after binding with natural killer cells. *Blood Cells*, 17: 159-172.

Aulicino, F.A., Patti, A.M., Muscillo, M., Gabrieli, R., De Filippis, P., Orsini, P., Merloni, R., Volterra, L. (1991). Viruses in marine waters. *Ig. Mod.*, 96 (5): 583-592.

Ausiello, C.M., Palma, C., Maleci, A., Spagnoli, G.C., Amici, C., Antonelli, G., Casciani, C.U., Cassone, A. (1991). Cell mediated cytotoxicity and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of glioma patients. *Eur. J. Cancer*, 27 (5): 646-650.

Ausiello, C.M., Spagnoli, G.C., Cassone, A. (1991). Mannoproteins of *Candida albicans* as immunomodulators in human models. *J. Chemother.*, 3 (Suppl. 3): S141-143.

Avico, U., Castrogiovanni, P., Dell'Utri, A., Maremmani, I., Meloni, D., Manconi, P.E., Zolesi, O., Tagliamonte, A. (1991). A treatment model to heroin addicts in Italy. In: *Drug addiction and AIDS*. N. Loimer, R. Schmid, A. Springer (Eds). Wien, Springer Verlag. p. 412-425.

Avico, U., Macchia, T., Dell'Utri, A., Gentili, S., Guiducci, M., Mancinelli, R. (1991). La nuova normativa sulle tossicodipendenze: elementi innovativi e corrispondenti modifiche tecniche e strutturali. *Il Nuovo Bollettino di Farmacologia Clinica*, 13 (5/6): 281-286.

Avico, U., Macchia, T., Dell'Utri, A., Mancinelli, R., Gentili, S., Guiducci, M., Simeoni, M.T. (1991). *La determinazione delle droghe d'abuso. Problematiche procedurali, analitiche e di interpretazione*. Brescia, CLAS International. 70 p.

Babusci, D., Barile, A., Bianco, S., Casaccia, R., Casano, L.E., Capogni, M., D'Angelo, A., Daniello, L., Fabbri, D., Fabbri, F.L., Gatta, G., Giardoni, M., Girolami, B., Hertzog, D., Hughes, S., Lindozzi, M., Moricciani, D., Passamonti, L., Qazi, N.I., Reimer, P., Russo, V., Sarwar, S., Tayloe, R., Ventura, M., Votano, L., Zallo, A. (1991). Performances of head-on Pb-SCIFI calorimetric modules. In: *Proceedings of the workshop on physics and detectors for DAΦNE. The Frascati Φ-Factory*. Frascati, April 9-12, 1991. G. Pancheri (Ed.). INFN, Laboratori Nazionali di Frascati. p. 581-586.

Babusci, D., Cima, E., Iannarelli, M., Turri, E., Basti, F., Halpern, I., Casano, L., D'Angelo, A., Moricciani, D., Picozza, P.G., Schaerf, C., Girolami, B. (1991). Taladon: a polarized and tagged gamma ray beam. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.*, A305: 19-24.

Baldassarri, L., Donelli, G. (1991). Bacterial colonization of intra- and extravascular catheters: ultrastructural studies. *Microsc. Elettron.*, 12(Suppl): 225-228.

Baldassarri, L., Donelli, G., Cerquetti, M., Mastrantonio, P., (1991). Capsule-like structures in *Clostridium difficile* strains. *Microbiologica*, 14: 295-300.

Barbaro, V., Bartolini, P. (1991). BESA: Bioelectrical signal averaging system. In: *Proceedings of the IV international symposium on biomedical engineering*. Peñíscola (Spain), September 17-20, 1991. J.M. Ferrero, M. Robles (Eds) International Federation of Biomedical Engineering et al. p. 172-173.

Barbaro, V., Bartolini, P., Battisti, S., Grandolfo, M., Paba, G., Stoppoloni, P., Vecchia, P. (1991). Esposizioni al campo magnetico e corretto funzionamento dei pacemaker: il caso del treno ad alta velocità ETR 450. In: *54° Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale*. L'Aquila, 9-12 ottobre 1991. A cura di G. Giuliano e P. Paoletti. Vol. 2, p. 1147-1150.

Barbaro, V., Bartolini, P., Caiazza, S., Chistolini, P., Ialongo, D. (1991). Cardiac pacing leads. In: *Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st Century*. C.P. Sharma, M. Szycher (Eds). Lancaster (PA), Technomic Publishing. p. 189-212.

Barbaro, V., Bartolini, P., Daniele, C., Grigioni, M., Palombo, A. (1991). Prosthetic heart valve evaluation *in vitro*: critical aspects of data comparability. *Int. J. Artif. Organs*, 14 (4): 357-363.

Barbaro, V., Bartolini, P., Fierli, M. (1991). New algorithm for the detection of the ECG fiducial point in the averaging technique. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 29: 129-135.

Barbaro, V., Bartolini, P., Ialongo, D. (1991). Sistema gestionale per il controllo dei portatori di pacemaker. In: *Allim '91. Atti del Congresso dell'Associazione Italiana Informatica Medica*. A cura di F. Pincirolì, A. Serio, E. Giannazzo. Milano, Franco Angeli. p. 502-509.

Barbaro, V., Bartolini, P., Tarricone, L. (1991). Effect of electromagnetic field interference (EMI) on pacemakers. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Selected Papers. U. Faust (Ed.). CEE. p. 104-105.

Barbaro, V., Bartolini, P., Tarricone, L. (1991). Evaluation of static magnetic field levels interfering with pacemakers. *Phys. Med.*, 7 (2): 73-76.

Barbaro, V., Ialongo, D., Sargentini, A. (1991). Use of hearth assist devices as a bridge of transplantation: Monitoring of the Italian experience. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Selected Papers. U. Faust (Ed.). CEE. p. 310-311.

Barchielli, A., Capocaccia, R., Feola, G., Geddes, M., Giovannetti, L., Cellerini, C. (1991). Problemi di codifica della causa-di morte: confronto tra i dati di mortalità dell'ISTAT e del Registro di Mortalità Regionale della Toscana. *Epidemiol. Prev.*, (47): 31-37.

Battistini, A., Coccia, E.M., Marziali, G., Bulgarini, D., Scalzo, S., Fiorucci, G., Romeo, G., Affabris, E., Testa, U., Rossi, G.B., Peschle, C. (1991). Intracellular heme coordinately modulates globin chain synthesis, transferrin receptor number, and ferritin content in differentiating Friend erythroleukemia cells. *Blood*, 78 (8): 2098-2103.

Battistini, A., Marziali, G., Albertini, R., Habetswallner, D., Bulgarini, D., Coccia, E.M., Fiorucci, G., Romeo, G., Orsatti, R., Testa, U., Affabris, E., Peschle, C., Rossi, G.B. (1991). Positive modulation of hemoglobin, heme, and transferrin receptor synthesis by murine interferon- $\alpha$  and - $\beta$  in differentiating Friend cells: pivotal role of heme synthesis. *J. Biol. Chem.*, 266 (1): 528-535.

Belardelli, F., Gabriele, L., Proietti, E., Sestili, P., Peretti, M., Rozera, C., Gresser, I. (1991). Synergistic anti-tumor effects of combined IL-1/IFN- $\alpha\beta$  therapy in mice injected with metastatic Friend erythroleukemia cells. *Int. J. Cancer*, 49: 274-278.

Belardelli, F., Gabriele, L., Sestili, P., Peretti, M., Puddu, P., Parlanti, E., Proietti, E. (1991). Combined IL-1/IL-2 and IL-1/IFN- $\alpha\beta$  therapy in mice injected with Friend leukemia cells: host antitumor mechanism and effects on established metastases. *J. Chemother.*, 3 (Suppl. 3): 273-275.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1991). Influenza del LET sull'effetto letale e su quello mutageno di fasci di protoni di bassa energia in cellule di Hamster cinese V79. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 117-120.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Ianzini, F., Moschini, G., Sapore, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1991). Mutation induction and RBE-LET relationship of low-energy protons in V79 cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59 (2): 459-465.

Belli, M., Ganesh, A.N., Goodhead, D.J., Ianzini, F., Simone, G., Stevens, D., Stretch, A., Tabocchini, M.A., Wilkinson, R.E. (1991). Confronto dell'efficacia biologica di protoni e particelle alfa in cellule V79: I. Sopravvivenza. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 105-108.

Belli, M., Goodhead, D.T., Ianzini, F., Jenner, T.J., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1991). The use of DNA precipitation assay for evaluating dsb induced by high and low LET radiations: comparison with sedimentation results. In: *The early effects of radiation on DNA*. E.M. Fielden, P. O'Neil (Eds). Berlin Heidelberg, Springer Verlag. (NATO ASI Series H: Cell biology). Vol. 54, p. 309-310.

Belli, M., Goodhead, D.T., Ianzini, F., Simone, G., Tabocchini, M.A. (1991). Confronto dell'efficacia biologica di protoni e particelle alfa in cellule V79: II. Induzione di mutazioni. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 109-112.

Belli, M., Ianzini, F., Tabocchini, M.A. (1991). Analisi delle dsb radioindotte sul DNA cellulare mediante la tecnica di precipitazione in presenza di K-SDS. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 113-116.

Belli, M., Matzeu, M., Mazzei, F. (1991). Effetti della radiazione ultravioletta sulla conformazione del DNA. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 63-72.

Belli, M., Simula, S. (1991). The calculation of the mean inactivation dose by approximated methods. *Radiat. Res.*, 128: 112-114.

Belli, M., Tabocchini, M.A. (1991). Modelli biofisici dell'azione delle radiazioni ionizzanti e radioprotezione. *Boll. AIRP*, 18 (100): 40-50.

Belli, M., Tabocchini, M.A. (1991). Recenti sviluppi sui modelli biofisici dell'azione delle radiazioni ionizzanti. In: *Convegno nazionale: Modellistica dei sistemi complessi e radioprotezione*. Sorrento, 11-13 settembre 1990. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). Roma, ENEA. p. 234-243.

Belliardo, F., Bianco, R., Lucarelli, C. (1991). Micro-scale liquid chromatographic method for evaluation of labetalol concentration in plasma. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (2): 107-110.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Filesi, C., Giammarioli, S., Mosca, M., Sanzini, E. (1991). Il controllo di qualità dei prodotti dietetici. *Riv. Pediatr. Prev. Soc.*, 41: 81-85.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Filesi, C., Sanzini, E. (1991). La difesa degli alimenti. In: *Atti del 9° Incontro pediatrico ad Ostia Lido*. Ostia, 22-23 marzo 1991. p. 105-110.

Bellomonte, G., Giammarioli, S., Terilli, R. (1991). Quantitative determination of linoleic acid in infant formulas. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, 61: 91-97.

Benassai, S., Bochicchio, F., Campos Venuti, G., Farchi, G., Mancioffi, S., Mariotti, S., Piermattei, S., Risica, S., Torri, G., Tommasino, L. (1991). Indagine nazionale sull'esposizione alla radioattività naturale nelle abitazioni: impostazione generale. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 107-116.

Benhar, O. (1991). Color transparency and correlation effects in quasielastic electron-nucleus scattering at high momentum transfer. *Nucl. Phys. A*, 532 (1/2): 277c-284c.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1991). Electromagnetic response in nuclear matter and complex nuclei. In: *Condensed matter theories*. A. Fabrocini (Ed.). New York, Plenum Press. Vol. 1, p. 377-383.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S. (1991). Many body theory of electron-nucleus scattering: nuclear matter. In: *Modern topics in electron scattering*. B. Frois, I. Sick (Eds). Singapore, World Scientific. p. 115-120.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S., Miller, G.A., Pandharipande, V.R., Sick, I. (1991). Scattering of Ge V electrons by nuclear matter. *Phys. Rev. C*, 43 (6): 2328-2342.

Benigni, R. (1991). Exploring structure-activity relationships of mutagens and carcinogens. In: *New horizons in biological dosimetry*. B.L. Gledhill, F. Mauro (Eds). New York, Wiley-Liss. p. 59-67.

Benigni, R. (1991). QSAR prediction of rodent carcinogenicity for a set of chemicals currently bioassayed by the US National Toxicology Program. *Mutagenesis*, 6 (5): 423-425.

Benigni, R. (1991). The ability of short-term tests to predict carcinogenicity can be summarized in a single index. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34: 27-37.

Benigni, R., Cotta Ramusino, M., Andreoli, C. (1991). Relationship between chlorofluorocarbon chemical structure and their *Salmonella* mutagenicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34: 397-407.

Benigni, R., Cotta Ramusino, M., Andreoli, C., Crebelli, R. (1991). QSAR's of aneuploidizing, cytotoxic and cytostatic action of aliphatic halogenated hydrocarbons. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo, A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. p. 517-520.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). Multivariate analyses in genetic toxicology. In: *Applied multivariate analysis in SAR and environmental studies*. J. Devillers, W. Karcher (Eds). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 347-375.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). What indication is common to different genotoxicity data bases? *Mutat. Res.*, 253: 115-121.

Benigni, R., Giuliani, A. (1991). What kind of statistics for QSAR research? *Quant. Struct. Act. Relat.*, 10: 99-100.

Bettini, S., Maroli, M., Loddo, S., Atzeni, C. (1991). Leishmaniasis in Sardinia: VI. Further observations on the biology of *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911, *Phlebotomus perfiliewi* Parrot, 1930, and *Sergentomyia minuta* Rondani, 1843, (Diptera: Psychodidae). *Bull. Soc. Vector Ecol.*, 16 (2): 230-244.

Bettini, S., Omodeo, P., Maroli, M. (1991). Filippo Bonanni and his "Micrografia curiosa". *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 5-16.

Betto, P., Ciranni Signoretti, E., Di Fava, R. (1991). Determination of cimetidine and related impurities in pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 586: 149-152.

Betto, P., Giambenedetti, M., Ferretti, R., Settimj, G., Gargiulo, M., Lorenzini, R. (1991). Application of a high-performance liquid chromatography coulometric method for the estimation of mebendazole and its metabolites in human sera. *J. Chromatogr.*, 563: 115-123.

Bignami, G. (1991). Possibilités et limites des modèles d'étude du comportement animal. *Psychol. Franc.*, 36 (3): 233-240.

Bignami, M., Karran, P. (1991). Effects of carcinogenic DNA adducts on the reactions involved in initiation of DNA replication. In: *Atti del III incontro "La cancerogenesi come processo"*. Brescia, 4-5 aprile 1991. Milano, Edi-Ermes. p. 145-150.

Bignami, M., Karran, P., Lane, D.P. (1991). Site-dependent inhibition by single O<sup>6</sup>-methylguanine bases of SV40 T-antigen interactions with the viral origin of replication. *Biochemistry*, 30 (11): 2857-2863.

Biondi, P.A., Guidotti, L., Montana, M., Manca, F., Brambilla, G., Lucarelli, C. (1991). A derivatization procedure suitable for HPLC analysis of clenbuterol. *J. Chromatogr. Sci.*, 29: 190-193.

Bisso, G.M., Briancesco, R., Michalek, H. (1991). Size and charge isomers of acetylcholinesterase in the cerebral cortex of young and aged rats. *Neurochem. Res.*, 16 (5): 571-575.

Bisso, G.M., Meneguz, A., Fortuna, S., Pintor, A., Michalek, H. (1991). Molecular forms of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase in brain regions of young and aged rats. *Brain Dysfunct.*, 4: 10-18.

Boccacci Mariani, M., Gramiccioni, L., Baldini, M., Milana, M.R., Marcoaldi, R. (1991). Multilayer paperboard containers and dry solid foods: experimental study about the actual interactions. *Rass. Chim.*, (5): 203-206.

Bonadonna, L., Marconi, A. (1991). Aerosol biologici: effetti sanitari, campionamento e analisi. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 9-18.

Borgia, M.C., Borgia, C., Betto, P., Partemi, I., Giganti, M.G., Verna, R. (1991). Early detection of the catecholamine-induced sodium, potassium pump-dependent genesis of the arrhythmias in acute myocardial infarction. *Curr. Ther. Res.*, 49: 823-831.

Borzoni, F., Gradoni, L., Gramiccia, M., Maccioni, A., Valdes, E., Loddo, S. (1991). A case of lingual and palatine localization of a viscerotropic *Leishmania infantum zymodeme* in Sardinia, Italy. *Trop. Med. Parasitol.*, 42 (3): 193-194.

Bozzi, A., Ferretti, A., Di Vito, M., Podo, F., Strom, R. (1991). NMR studies of glucose metabolism in normal and G6PD-deficient human erythrocytes exposed to oxidative stress. *Ital. J. Biochem.*, 40 (4): 276-278.

Brega, A., Villa, P., Quadrini, G., Quadri, A., Lucarelli, C. (1991). High-performance liquid chromatographic determination of acetone in blood and urine in the clinical diagnostic laboratory. *J. Chromatogr.*, 553: 249-254.

Bruno, M., Brizioli, R.N., Bruno, C. (1991). Tossine DSP ed effetti oncogeni. *Ambiente risorse salute*, 2 (108): 23-25.

Bruno, M., Bruno, C., Brizioli, R. (1991). A.S.P., la tossina dell'amnesia. *Ambiente risorse salute*, 7 (113/114): 28-30.

Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Attard Barbini, D. (1991). Fatty acid profiles, a chemotaxonomic key for the classification of strains of the family *Leptospiraceae*. *Int. J. System. Bacteriol.*, 41 (2): 295-300.

Caiazza, S., Chistolini, P., Bedini, R., Formisano, G., Colangelo, P. (1991). Caratteristiche meccaniche ed aspetti ultrastrutturali di un supporto sperimentale per implantologia dentale. *Biomateriali*, 5 (3/4): 239-246.

Caiazza, S., Donelli, G. (1991). Infezioni associate ai biomateriali: situazione attuale e prospettive di controllo nei cateteri. *Biomateriali*, 5 (3/4): 257-262.

Caiazza, S., Taruscio, D., Ciaralli, F., Crateri, P., Chistolini, P., Bedini, R., Colangelo, P., Pintucci, S. (1991). Evaluation of an experimental periodontal ligament for dental implants. *Biomaterials*, 12: 474-478.

Calamandrei, G., Valanzano, A., Alleva, E. (1991). NGF and cholinergic control of behavior: anticipation and enhancement of scopolamine effects in neonatal mice. *Dev. Brain Res.*, 61: 237-241.

Calicchia, A., Mazzei, F., Dobici, F., Paganini Fioratti, M., Indovina, P.L. (1991). Esposizione del paziente in radiodiagnostica. Il programma NEXT in Italia. *Radiol. Med.*, 81: 910-917.

Cametti, C., Grandolfo, M., Indovina, P.L., Santini, M.T., Vecchia, P. (1991). Effects of a 50-Hz sinusoidal magnetic field on the dielectric properties of chick embryo myoblasts. *Cytotechnology*, 5: S78-S79.

Camoni, I. (1991). Aspetti igienico-sanitari. In: *Agricoltura e ambiente*. Bologna, Edagricole. p. 541-561.

Camoni, I., Di Muccio, A., Bellisai, M.S., Citti, P. (1991). Pesticide residue control in the years 1986-1987. *Biomed. Environ. Sci.*, 4: 415-422.

Camoni, I., Di Muccio, A., Fabbrini, R. (1991). Stima dell'assunzione giornaliera di residui antiparassitari attraverso la dieta in Italia negli anni 1986-1987. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 20 (3): 77-100.

Camoni, I., Di Muccio, A., Pontecorvo, D., Rubbiani, M., Vergori, L., Lugaresi, C. (1991). Residue levels in apples and pears field-treated with two experimental Chlorotalonil formulations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46: 361-367.

Camoni, I., Foschi, F., Gattorta, G., Ramini, F. (1991). Influenza dei coformulanti sui livelli dei residui di azinphos-methyl in mele trattate sperimentalmente. *La Difesa delle Piante*, 14 (2): 3-8.

Camoni, I., Pontecorvo, D., Rubbiani, M., Alimonti, A., Petrucci, F., Caroli, S. (1991). Impurities of metal compounds in commercial fungicides based on copper salts. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 545-550.

Campos Venuti, G. (1991). Italian survey on radon indoors: methodology and first result. *Acta Oncol.* 12 (3): 197-198.

Campos Venuti, G. (1991). Linee evolutive della radioprotezione. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 21-25.

Campos Venuti, G., Bochicchio, F., Borio, R., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S. (1991). Il radon negli ambienti chiusi. In: *Symposium "Indoor air quality and health"*. Perugia, October 24-26, 1991. Bologna, Monduzzi Editore. p. 87-95.

Campos Venuti, G., Bochicchio, F., Risica, S. (1991). Esposizione a radon. In: *Habitat costruito, inquinamento e salute*. A cura di Marco Maroni. Milano, F. Angeli. p. 117-132.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). Radon indoors. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni. (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 21-31.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). The importance of sampling strategy in the evaluation of exposure. *Radiat. Protect. Dosim.*, 36 (2/4): 113-116.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1991). Valutazione della esposizione della popolazione alla radioattività naturale indoors. In: *Radiazioni e ambiente. Atti del 9° Congresso nazionale dell'Associazione Italiana Radioprotezione Medica*. Lerici, 5-8 giugno 1989. Roma, ENEA. p. 35-41.

Campos Venuti, G., Risica, S., Rogani, A. (1991). Radioactive caesium contamination in human milk in Italy after the Chernobyl accident. *Radiat. Protect. Dosim.*, 37 (1): 43-49.

Canavese, C., Thea, A., Salomone, M., Vercellone, A., Cadario, A., Portigliatti-Barbos, M., Marangella, M., Tricceri, A., Boero, R., Cardelli, R., Gurioli, L., D'Amicone, M., Peona, C., Baroni, A., Losana, A., Cunazza, M., Pecchio, F., Costantini, S., Giordano, R. (1991). Il valore predittivo delle valutazioni biochimiche nei confronti della patologia ossea dei pazienti in dialisi. In: *Atti del 32° Congresso nazionale della Società Italiana di Nefrologia*. Bologna, 29 maggio - 1 giugno 1991. A cura di V. Bonomini, S. Stefani, A. Vangelista. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 343-347.

Canese, R., Podo, F. (1991). Assessment of signal localization by surface coil in horizontal bore MRI/MRS system for studies on tumors implanted in small animals. *Eurospin Q.*, 27: 47-52.

Canese, R., Podo, F. (1991). Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare localizzata *in vivo*. Principi chimici e problemi quantitativi. *Ann., Ist., Super., Sanità*, 27 (4): 675-708.

Cantafora, A., Blotta, I., Rossi, S.S., Hofmann, A.F., Sturman, J.A. (1991). Dietary taurine content changes liver lipids in cats. *J. Nutr.*, 121: 1522-1528.

Cantafora, A., Masella, R. (1991). Metodiche HPLC per l'analisi delle specie molecolari dei fosfolipidi biliari. In: *Acidi biliari: ricerca e applicazioni terapeutiche*. A. Roda, R. Pellicciari (Eds). Bologna, Biliary Club. p. 179-198.

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1991). Dexamethasone induces biphasic effect on morphine hypermotility in mice: a dose-related phenomenon. *Life Sci.*, 49: 1411-1418.

Caporali, M.G., Bronzetti, E., Ciriaco, E., Niglio, T., Ricci, A., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1991). Changes in the intensity of sulfide staining in fronto-parietal cortex of the rat following nucleus basalis magnocellularis lesions: possible relevance to Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 13: 179-185.

Caprari, P., Bozzi, A., Ferroni, L., Giuliani, A., Furciniti La Chiusa, B., Strom, R., Salvati, A.M. (1991). Membrane alterations in G6PD- and PK-deficient erythrocytes exposed to oxidizing agents. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, 45: 16-27.

Caprioli, A., Donelli, G., Falbo, V., Passi, C., Pagano, A., Mantovani, A. (1991). Antimicrobial resistance and production of toxins in *Escherichia coli* strains from wild ruminants and the alpine marmot. *J. Wildlife Dis.*, 27: 324-327.

Caretta, Q., Mercanti, C.A., De Nardo, D., Chiarotti, F., Scibilia, G., Reale, A., Marino, B. (1991). Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur. Heart J.*, 12: 1107-1111.

Caroli, S., Alimonti, A., Coni, E., Delle Femmine, P., Petrucci, F., Senofonte, O., Violante, N. (1991). Biological analysis by spectroscopic methods. *ICP Inf. Newsl.*, 16 (9): 517-518.

Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, P., Horváth, Zs. (1991). On-line preconcentration and determination of trace elements by flow injection-inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 248: 241-249.

Caroli, S., Beccaloni, E., Fornarelli, L., Delle Femmine, P., Mancini, M., Gallorini, M., Zárny, Gy. (1991). Reference materials for the determination of elements in Mediterranean marine ecosystems. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 507-518.

Caroli, S., Senofonte, O. (1991). Low-pressure discharges for spectroscopic analysis. *ICP Inf. Newsl.*, 16 (9): 518-520.

Caroli, S., Violante, N. (1991). Outline of the ISS code for the classification of chemical substances for use in compiling a national inventory. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 335-339.

Carruba, G., Pontieri, E., De Bernardis, F., Martino, P., Cassone, A. (1991). DNA fingerprinting and electrophoretic karyotype of environmental and clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 29 (5): 916-922.

Cassone, A., Quinti, I., Ausiello, C.M., Palma, C., Gomez, M.J., Maleci, A. (1991). Microbial immunomodulators: mannoprotein constituents of *Candida albicans* with immunomodulatory activity in lymphocyte cultures of normal, glioma bearing and HIV-infected subjects. *Cytotechnology*, 5: 57-10.

Cassone, A., Torosantucci, A. (1991). Immunological moieties of the cell wall. In: *The molecular biology of "Candida albicans"*. R. Prasad (Ed). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. p. 89-107.

Castellani Pastoris, M., Benedetti, P., Greco, D. (1991). Dieci anni di legionellosi in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 289-295.

Castellani Pastoris, M., Moiraghi, A., Franzin, L., Viganò, E.F., Belli, A., Mazzoni, G., Ficarra, M.G., Delia, S. (1991). Legionella spp. e legionellosi in ospedali italiani. *Ig. Mod.*, 95 (2): 252-265.

Catena, G. (1991). Il ruolo del telerilevamento per un affidabile censimento delle discariche di rifiuti solidi. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (3): 493-506.

Catena, G. (1991). Tecniche di telerilevamento per lo studio dell'atmosfera e dell'inquinamento atmosferico. *Inquinamento*, 33 (2): 1-6.

Catena, G. (1991). Il telerilevamento e le sue applicazioni in campo ambientale. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (4): 521-552.

Catena, G. (1991). Telerilevamento nel settore forestale. *Monti e Boschi*, (1): 17-24.

Catena, G., Focardi, S., Magagnoli, P., Palla, L., Mazzola, S. (1991). Studio di fattibilità del censimento aereo di ungulati mediante uno scanner termico. *Atti della Fondazione Giorgio Ronchi*, 46 (3): 507-516.

Cavina, G., Alimenti, R., Gallinella, B., Porrà, R., Valvo, L. (1991). Progressi nelle tecniche separative cromatografiche per la ricerca e valutazione di impurezze nei farmaci. *Boll. Chim. Farm.*, 130 (1): 3-13.

Cenciarelli, C., Currier, S.J., Willingham, M.C., Thiebaut, F., Germann, U.A., Rutherford, A.V., Gottesman, M.M., Barca, S., Tombesi, M., Morrone, S., Santoni, A., Mariani, M., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Cianfriglia, M. (1991). Characterization by somatic cell genetics of a monoclonal antibody to the MDR1 gene product (P-glycoprotein): determination of P-glycoprotein expression in multi-drug-resistant KB and CEM cell variants. *Int. J. Cancer*, 47: 533-543.

Chiaromonte, M., Moschen, M.E., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Bertin, T., Renzulli, G., Ngatchu, T., Chionne, P., Trivello, R., Naccarato, R. (1991). Changing epidemiology of hepatitis A virus (HAV) infection: a comparative seroepidemiological study (1979 vs 1989) in north-east Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23 (6): 344-346.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Caparaso, N., Coppola, R., Craxì, A., Gaeta, G.B., Sagnelli, E., Zanetti, A.R. (1991). Hepatitis C virus infection in Italy: A multicentric seroepidemiological study. (A report from the HCV study of the Italian Association for the Study of the Liver). *Ital. J. Gastroenterol.*, 23: 555-558.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Chionne, P., Kaptue, L., Lantum, D., Naccarato, R. (1991). Is the spread of hepatitis C virus parallel to that of hepatitis B virus? A comparative seroepidemiological study in an endemic area (Cameroon). *Immunol. Infect. Dis.*, 1: 91-94.

Chiaromonte, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Lantum, D., Kaptue, L., Chionne, P., Conti, S., Sarrecchia, B., Naccarato, R. (1991). Hepatitis B virus infection in Cameroon: A seroepidemiological survey in city school children. *J. Med. Virol.*, 33: 95-99.

Chiaromonte, M., Trivello, R., Stroffolini, T., Moschen, M.E., Rapicetta, M., Bertin, T., Renzulli, G., Chionne, P., Ciccaglione, A.R., Naccarato, R. (1991). Changing pattern of hepatitis B infection in children: a comparative seroepidemiological study (1979 vs 1989) in north-east Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23 (6): 347-350.

Chiarotti, F., Dallapiccola, B., Ferranti, G., Grandolfo, M., Maggi, E., Pachi, A., Porfirio, B., Torcia, F., Vecchia, P. (1991). Exposure to diagnostic ultrasound and sister chromatid exchange levels of lymphocytes from pregnant women. *Phys. Med.*, 7 (2): 67-72.

Chiavarelli, M., Fabi, F., Stati, T., Chiavarelli, R., Cassese, M., Del Basso, P. (1991). Effetti delle soluzioni cardioplegiche e dei loro componenti sulla reattività *in vitro* delle vene safene. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 13: 191-202.

Chifundera, K., Messina, I., Galeffi, C., De Vicente, Y. (1991). Research on African medicinal plants. XXV. The (1R, 2S) absolute configuration of nyasicoside. Its occurrence in *Curculigo recurvata*. *Tetrahedron*, 47 (25): 4369-4374.

Chinitz, L., Bernheim, M., Capitani, G.P., Catarinella, A., Danel, J.F., De Sanctis, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Iodice, M., Lakehal-Ayat, L., LeGoff, J.M., LeRose, J., Magnon, A., Marchand, C., Morgenstern, J., Mougey, J., Nanda, S., Perdrisat, C., Powers, R., Punjabi, V., Saha, A., Ulmer, P., Vermin, P. (1991). Separation of the interference response function  $R_p$  in the  $^{16}\text{O} (e, e' p) ^{15}\text{N}$  reaction. *Phys. Rev. Lett.*, 67 (5): 568-571.

Cianfriglia, C., Yassen, A., Tombesi, M., Barca, S., Samoggia, P., Caserta, M. (1991). Expression of lymphocyte homing receptor gene is lost in multi-drug-resistant variants of the human T-lymphoblastoid CCRF-CEM cells. *Int. J. Cancer*, 49: 394-397.

Cianfriglia, M., Cenciarelli, C., Tombesi, M., Barca, S., Mariani, M., Morrone, S., Santoni, A., Samoggia, P. (1990). Murine monoclonal antibody recognizing a 90 kilodaltons cell surface determinant selectively lost by multidrug resistant cell variants of CEM cells. *Int. J. Cancer*, 45: 95-104.

Cignitti, M., Soccorsi, L., Cotta Ramusino, M., Pagnozzi, G. (1991). On the electronic absorption spectra of mebendazole in various solvents. *Gazz. Chim. Ital.*, 121: 441-443.

Cingi, M.R., De Angelis, I., Fortunati, E., Reggiani, D., Bianchi, V., Tiozzo, R., Zucco, F. (1991). Choice and standardization of test protocols in cytotoxicology: a multicentre approach. *Toxicol. in vitro*, 5 (2): 119-125.

Ciofi Degli Atti, C. (1991). High energy electron scattering off hadronic systems. *Nucl. Phys. A*, 532: 217c-224c.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). Can nuclear binding explain the classical EMC effect? *Nucl. Phys. A*, 532: 241c-248c.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). Classical European-Muon-Collaboration effect from few-body systems to nuclear matter: can binding effects explain it? *Phys. Rev. C*, 44 (4): R1269-R1272.

Ciofi Degli Atti, C., Liuti, S. (1991). On the interpretation of semi-inclusive neutrino nucleus scattering. *Nucl. Phys. A*, 532: 253c-240c.

Ciofi Degli Atti, C., Pace, E., Salmè, G. (1991).  $\gamma$ -scaling analysis of quasi-elastic electron scattering and nucleon momentum distributions in few-body systems, complex nuclei, and nuclear matter. *Phys. Rev. C*, 43 (3): 1155-1176.

Ciofi Degli Atti, C., Simula, S., Frankfurt, L., Strikman, M.I. (1991). Two-nucleon correlations and the structure of the nucleon spectral function at high values of momentum and removal energy. *Phys. Rev. C*, 44 (1): R7-R11.

Ciolfi, V., Gabriele, L., Sestili, P., Varano, F., Proietti, E., Gresser, I., Testa, U., Montesoro, E., Bulgarini, D., Mariani, G., Peschle, C., Belardelli, F. (1991). Combined interleukin 1/interleukin 2 therapy of mice injected with highly metastatic Friend leukemia cells: host antitumor mechanisms and marked effects on established metastases. *J. Exp. Med.*, 173: 313-322.

Ciranni Signoretti, E. (1991). Forme farmaceutiche a rilascio modificato. Definizioni e saggio di dissoluzione. *Acta Technol. Legis Med.*, 2 (1): 29-34.

Ciranni Signoretti, E., Betto, P., De Sena, C., Alimonti, S. (1991). Comparative technological characteristics of commercial cimetidine tablets. *Acta Technol. Legis Med.*, 2 (2): 95-102.

Ciranni Signoretti, E., Salvini, R., Seghieri, G. (1991). Liquid oxygen contaminants. Increase in concentration during use in domiciliary liquid oxygen medical systems. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 16: 367-375.

Ciufolini, M.G., Maroli, M., Verani, P. (1991). Laboratory reared sandflies (*Diptera: Psychodidae*) and studies on Phlebovirus. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 137-142.

Clerico, A., Jenkner, A., Castello, M.A., Ciofetta, G., Lucarelli, C., Codini, M. (1991). Functionally active ganglioneuroma with increased plasma and urinary catecholamines and positive iodine 131-Meta-Iodobenzylguanidine scintigraphy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 19: 329-333.

Coccia, E.M., Battistini, A., Affabris, E., Rossi, G.B., Chebat, J. (1991). Interferon and transcriptional factors in wild type and IFN-resistant Friend leukemia cells. In: *The status of differentiation therapy of cancer*. S. Waxman, G.B. Rossi, F. Takaku (Eds). New York, Raven Press. (Serono Symposia Publications, 82). Vol. 2, 221-226.

Coccia, E.M., Vairan, D., Raber, J., Marziali, G., Fiorucci, G., Orsatti, R., Cohen, B., Nissim, N., Romeo, G., Affabris, E., Chebath, J., Battistini, A. (1991). Protein binding to the interferon response enhancer correlates with interferon induction of 2'-5'-oligoadenylate synthetase in normal and interferon-resistant Friend cells. *J. Virol.*, **65** (4): 2081-2087.

Codini, M., Palmerini, C.A., Fini, C., Lucarelli, C., Floridi, A. (1991). High-performance liquid chromatographic method for the determination of prolyl peptides in urine. *J. Chromatogr.*, **536**: 337-341.

Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Costantini, S., Bonucci, E., Bondatti, F., Manni, M., Pasquali, M., Sardella, D., Taggi, F. (1991). Treatment with 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in predialysis chronic renal failure. *Contrib. Nephrol.*, **90**: 183-188.

Colangelo, P., Chistolini, P., Bedini, R., Formisano, G., Caiazza, S. (1991). Ottimizzazione di un dispositivo sperimentale per implantologia dentale. In: C. Giardino, *Chirurgia maxillofacciale*. VII Congresso nazionale di Chirurgia Maxillo-Facciale. Ischia, 28-31 maggio 1991. Bologna, Monduzzi Editore. p. 935-940.

Colizzi, V., Marini, S., Pugliese, O. (Eds). (1991). Immunology and biotechnology. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **27** (1): 1-187.

Comba, P., Iannarelli, R. (1991). L'uso dei tumori rari come markers di rischio. In: *Oncologia in Italia negli anni '90: valutazione dell'esistenza e prospettive*. 17. Congresso nazionale di oncologia. Catania, 13-16 novembre 1991. G. Rasà, S. Amato, C. Currò, G. Fallica, F.L. Paparo, L. Caldarola, D. Carretti, C. Maltoni (Eds). Bologna, Monduzzi. Vol. 1, p. 241-246.

Cona, A., Federico, R., Gramiccia, M., Orsini, S., Gradoni, L. (1991). The amino aldehydes produced by spermine and spermidine oxidation with maize polyamine oxidase have anti-leishmanial effect. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **14**: 54-59.

Coni, E., Alimonti, A., Fornarelli, L., Beccaloni, E., Sabbioni, E., Pietra, R., Bolis, G.B., Cristallini, E., Stacchini, A., Caroli, S. (1991). Reference values for elements in human organs: criteria and methods. *Acta Chim. Hung.*, **128** (4/5): 563-572.

Coninckx, F., Schönbacher, H., Onori, S., Bartolotta, A. (1991). Intercomparison of CERN and ISS alanine dosimetric systems. In: *High dose dosimetry for radiation processing: Proceedings of an international symposium on high dose dosimetry for radiation processing*. Vienna, 5-9 November 1990. Vienna, IAEA. p. 411-418.

Conti, S. (1991). Alcuni studi condotti dall'ISS sull'AIDS. In: Quattro itinerari scientifici della ricerca statistica. *Itinerario sull'AIDS*. C. Rossi (Ed). *Induzioni*, **3**: 52-57.

Corona, R., Prignano, G., Mele, A., Gentili, G., Caprilli, F., Franco, E., Ferrigno, L., Giglio, A., Titti, F., Bruno, C., Verani, P., Pasquini, P. (1991). Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol. Infect.*, **107**: 667-672.

Costantini, S., Giordano, R. (1991). Aluminium determination in complex matrices. In: *Aluminium in chemistry, biology and medicine*. M. Nicolini, P.F. Zatta, B. Corain (Eds). Verona, Cortina International, New York, Raven Press. Vol. 1, p. 21-29.

Costantini, S., Giordano, R., Ciaralli, L., Beccaloni, E. (1991). Mercury, cadmium and lead evaluation in *Posidonia oceanica* e *Codium tomentosum*. *Mar. Pollut. Bull.*, 22 (7): 362-363.

Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1991). In vitro studies with nine known or suspected spindle poisons: results in tests for chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, 6 (2): 131-136.

Crebelli, R., Fuselli, S., Conti, G., Conti, L., Carere, A. (1991). Mutagenicity spectra in bacterial strains of airborne and engine exhaust particulate extracts. *Mutat. Res.*, 261 : 237-248.

Crema, A., Fabozzi, G., Ottolenchi, S. (1991). Il frammento 5' terminale del promoter del gene e globinico stimola la trascrizione del DNA in un vettore chimerico  $\epsilon/\text{Ag}$ . In: *Atti del Convegno congiunto SIBBM AGI*. Porto Conte, 2-5 ottobre 1991. Roma, Società Italiana di Biofisica e Biologia Molecolare - Associazione Genetica Italiana p. 111-112.

Croci, L., Fiore, A., De Medici, D., Toti, L. (1991). Persistence of *Escherichia coli* and Poliovirus 1 in contaminated vegetables. *Microbiol. Aliments Nutr.*, 9: 257-262.

Cruciani, G., Clementi, S., Baroni, M., Passerini, L., Tosato, M.L. (1991). Selection of disubstituted benzenes in toxicology. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo and A. Vittoria (Eds). Amsterdam, Elsevier. (Pharmaco-chemistry Library, 16). p. 513-516.

Cusi, M.G., Valensin, P.E., Tollis, M., Bracci, L., Petreni, S., Soldani, P. (1991). Binding properties of monoclonal antibodies to rabies virus. *Microbiologica*, 14: 205-211.

D'Amore, A., Lorenzini, P., Massotti, M. (1991). Antinociceptive action of opiates and opioid peptides after unilateral microinjection into *area tempestas* in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259 (3): 1308-1315.

D'Amore, A., Pieretti, S., Chiarotti, F., Loizzo, A. (1991). Chronic treatment with MIF-1 prevents the painful stimuli threshold elevation induced by neonatal handling in mice. *Peptides*, 12: 1291-1294.

D'Amore, E. (1991). Gruppo di lavoro OMS sul ceppo S2 per la vaccinazione oro-congiuntivale degli ovi-caprini. *Nuovo Prog. Vet.*, 46 (24): 802-803.

Dalocchio, F., Bellini, T., Martuscelli, G., Baiocchi, M., Tomasi, M. (1991). Allosteric inhibition of the water-soluble C-terminal fragment of Sendai virus neuraminidase. *Biochem. Int.*, 25 (4): 663-668.

De Blasi, R.A., Quaglia, E., Ferrari, M. (1991). Skeletal muscle oxygenation monitoring by near infrared spectroscopy. *Biochem. Int.*, 25 (2): 241-248.

De Felip, E., Di Domenico, A., Volpi, F., De Angelis, L., Ferri, F., Botré, C. (1991). Photodegradation of a benzotrifluoride induced by simulated sunlight in aqueous media. In: *Ecological physical chemistry*. Proceedings of an international workshop, 8-12 November 1990, Siena. C. Rossi, E. Tiezzi (Eds). Amsterdam, Elsevier Science Publishers. p. 585-592.

De Martino, C., Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F., Citro, G., Nista, A. (1991). Ultrastructural and biochemical modifications induced by Isonidamide on human erythrocytes and Ehrlich ascites tumor cells: studies on cell volume, intracellular Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>, mitochondrial and cell membrane structure. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 10 (1): 1-15.

De Mattia, D., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Amendola, F., Arcamone, G.P., Burattini, M.G., Compagnone, A., Di Bitonto, G., Manzionna, M.M., Schettini, F. (1991). Decline in the exposure to hepatitis A virus infection among children in Bari. *Riv. Ital. Pediatr.*, 17: 213-215.

De Vincenzi, M., Dessì, M.R. (1991). Botanical flavouring substances used in foods: proposal of classification. *Fitoterapia*, 62 (1): 39-46.

De Vincenzi, M., Maialetti, F., Di Pasquale, M., Dessì, M.R. (1991). Monograph of botanical flavouring substances used in food. Part 1. *Fitoterapia*, 62 (1): 47-63.

De Vonderweid, U., Carta, A., Chiandotto, V., Chiappe, F., Chiappe, S., Colarizi, P., Corchia, C., Delfino, A.M., Didato, M.A., Gioeli, R.A., Macagno, F., Paludetto, R., Paone, M.C., Spinelli, A., Spagnolo, A., Verlato, G., Zorzi, C. (1991). Indagine multicentrica italiana sui neonati di peso molto basso. Fattori di rischio in epoca neonatale. *Neonatalogica*, 2: 82-89.

De Vonderweid, U., Carta, A., Chiandotto, V., Chiappe, F., Chiappe, S., Colarizi, P., Corchia, C., De Luca, T., Didato, M., Gioeli, R.A., Grandolfo, M.E., Macagno, F., Paludetto, R., Paone, M.C., Spagnolo, A., Spinelli, A., Verlato, G., Zorzi, C. (1991). Italian multicenter study on very low birth weight babies. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 633-650.

Del Giudice, P., Merlo Pich, E., Rizzolatti, G. (1991). Computational strategy in the premotor cortex of the monkey: a neural network model. In: *Biologically inspired physics*. Atti del Nato advanced research workshop. L. Peliti (Ed.). New York, Plenum Press. p. 269-278.

DELPHI Collaboration. (1991). Charged particle multiplicity distributions in restricted rapidity intervals in Z<sup>0</sup> hadronic decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, 52: 271-281.

DELPHI\* Collaboration. (1991). Charged particle multiplicity distributions in  $Z^0$  hadronic decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, **50**: 185-194.

DELPHI Collaboration. (1991). The DELPHI detector at LEP. *Nucl. Instr. Methods Phys. Res. A*, **303**: 233-276.

DELPHI Collaboration. (1991). Determination of  $Z^0$  resonance parameters and couplings from its hadronic and leptonic decays. *Nucl. Phys. B*, **367**: 511-574.

DELPHI Collaboration. (1991). Experimental study of the triple-gluon vertex. *Phys. Lett. B*, **255** (3): 466-476.

DELPHI Collaboration. (1991). A measurement of the lifetime of the tau lepton. *Phys. Lett. B*, **267**: 422-430.

DELPHI Collaboration. (1991). The reaction  $e^+e^- \rightarrow \gamma\gamma(\gamma)$  at  $Z^0$  energies. *Phys. Lett. B*, **268**: 296-304.

DELPHI Collaboration. (1991). Search for excited charged leptons in  $Z^0$  decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, **53**: 41-49.

DELPHI Collaboration. (1991). Search for low mass Higgs bosons produced in  $Z^0$  decays. *Z. Phys. C Partic. Fields*, **51**: 25-35.

DELPHI Collaboration. (1991). A study of the reaction  $e^+e^- \rightarrow \mu^+\mu^-$  around the  $Z^0$  pole. *Phys. Lett. B*, **260** (1/2): 240-248.

Dessi, M.R., De Vincenzi, M., Mancini, E., Pogna, N.E., Redaelli, R. (1991). Effect of gliadin-derived peptides from mutant bread wheat lines on K562S cells. *Ital. J. Biochem.*, **40** (3): 181A-183A.

Dessi, M.R., Maialelli, F., Mancini, E., Cardarelli, M., De Vincenzi, M. (1991). Cell agglutinating activity of purified prolamin-peptides from cereal toxic for human celiac intestinal mucosa. *Ital. J. Biochem.*, **40** (3): 186A-188A.

Dessi, M.R., Maialelli, F., Mancini, E., De Vincenzi, M. (1991). Antagonist factors in prolamin-peptides from *durum* wheats of the agglutinating activity on K562S cells. *Ital. J. Biochem.*, **40** (3): 183A-185A.

Dharakul, T., Labbe, M., Cohen, J., Bellamy, A.R., Street, J.E., Mackow, E.R., Fiore, L., Rot, L., Greenberg, H.B. (1991). Immunization with baculovirus-expressed recombinant rotavirus proteins VP1, VP4, VP6 and VP7 induces CD8<sup>+</sup>T lymphocytes that mediate clearance of chronic rotavirus infection in SCID mice. *J. Virol.*, **65** (11): 5928-5932.

Di Biase, A., Argiolas, L., Confaloni, A., Salvati, S. (1991). *In vivo* metabolism of fluorescent ceramide in central nervous system myelin of adult rats. *Neurochem. Res.*, **16** (5): 551-554.

Di Felice, G., Tinghino, R., Federico, R., Afferni, C., Liberatore, P., Pini, C. (1991). Use of monoclonal antibodies for the characterization of allergenic extracts. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (1): 183-187.

Di Marzio, P., Gessani, S., Conti, L., Borghi, P., Belardelli, F. (1991). Expression of interferon genes in murine macrophages: possible role of endogenous interferon in the modulation of cell differentiation. *Cytotechnology*, 5 (Suppl. 1): S172-175.

Di Muccio, A., Ausili, A., Dommarco, R., Attard Barbini, D., Santilio, A., Vergori, F., De Merulis, G., Semicola, L. (1991). Solid-matrix partition for separation of organochlorine pesticide residues from fatty materials. *J. Chromatogr.*, 552: 241-247.

Di Muccio, A., Camoni, I., Vergori, L., Dommarco, R., Attard Barbini, D., Vergori, F., Ausili, A., Santilio, A. (1991). Screening for coumatetralyl in soft drinks by solid-matrix extraction and high-performance liquid chromatography with diode-array detection. *J. Chromatogr.*, 553: 305-309.

Di Paola, M., Mastrantonio, M., Comba, P., Iannarilli, R., Maiozzi, P., Settimi, L. (1991). Analisi della mortalità per cause tumorali nelle aree oggetto dello studio caso-controllo sul rischio oncogeno da esposizione a fitofarmaci. In: *Atti del Seminario interregionale "Antiparassitari e prevenzione"*. Sondrio, 10-11 maggio 1991. A cura di L. Villa, R. Pattarin, G. Viganò, D. Moroni. p. 136-139.

Di Paola, M., Mastrantonio, M., Comba, P., Marsili, G., Paoletti, L. (1991). Distribuzione territoriale della mortalità per tumore maligno della pleura in Lombardia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 651-655.

Di Stasi, A.M.M., Gallo, V., Ceccarini, M., Petrucci, T.C. (1991). Neuronal fodrin proteolysis occurs independently of excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Neuron*, 6: 445-454.

Diociaiuti, M., Molinari, A., Calcabrini, A., Arancia, G. (1991). Electron energy-loss spectroscopy analysis of adriamycin-plasma membrane interaction. *J. Microsc.*, 164 (Pt. 2): 95-106.

Diociaiuti, M., Molinari, A., Calcabrini, A., Arancia, G., Isacchi, G., Bordi, F., Cametti, C. (1991). Alteration of the passive electrical properties of adriamycin-treated red cell membrane deduced from dielectric spectroscopy. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 26: 177-192.

Diociaiuti, M., Paoletti, L. (1991). Structural characterization of air-oxidized chromium particles by extended energy-loss fine-structure spectroscopy. *J. Microsc.*, 162 (Pt. 2): 279-289.

Diociaiuti, M., Paoletti, L., Bascelli, A., Picozzi, P., Santucci, S. (1991). Studio strutturale dell'ossidazione superficiale di clusters di rame. In: *Atti del 18° congresso di microscopia elettronica*. Padova, 24-28 settembre 1991. *Microsc. Elettron.*, 2 (Suppl.): 119-120.

Dogliotti, E., Palombo, F., Kohfeldt, E., Nehls, P. (1991). Recombinant shuttle vectors for studying mutagenesis in mammalian cells. In: *New horizons in biological dosimetry*. New York, Wiley-Liss. p. 301-311.

Donatelli, I., Campitelli, L., Castrucci, M.R., Ruggieri, A., Sidoli, L., Oxford, J.S. (1991). Detection of two antigenic subpopulations of A (H1N1) influenza viruses from pigs: antigenic drift or interspecies transmission? *J. Med. Virol.*, 34: 248-257.

Donatelli, I., Castrucci, M.R., Campitelli, L., Ruggieri, A., Sidoli, L., Buonavoglia, C. (1991). First recovery of A/Equine/Fontainebleau/1/79 influenza viruses in Italy. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 14 (4): 315-323.

Draisci, R., Stacchini, A. (1991). Istamina nelle conserve di pesce. Nota I: metodi di analisi e valutazione dei contenuti. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment.*, 20 (5): 303-311.

Duranti, G., Bolletta, G., Bacchiocchi, I., Volterra, L., Moca, S., Dominici, S. (1991). Monitoraggio della biotossina algale D.S.P. in molluschi. *Igiene e Sanità Pubblica*, 47 (1): 13-26.

Egidi, V., Verdecchia, A., Hanau, C. (1991). Cancer morbidity and mortality in Italy: an assessment of trends and influence on health care and the economy. In: *Essays on population economics*. In memory of Alfred Sauvy. G. Gaburro, D.J. Poston, Jr. (Eds). Padova, CEDAM. p. 49-72.

Equestre, M., Genovese, D., Cavalieri, F., Fiore, L., Santoro, R., Perez Bercoff, R. (1991). Identification of a consistent pattern of mutations in neurovirulent variants derived from the Sabin vaccine strain of poliovirus type 2. *J. Virol.*, 65 (5): 2707-2710.

ERICA Research Group. (1991). Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur. Heart J.*, 12: 291-297.

Fabrizi, F.R., Pugliani, L., Bartolotta, A. (1991). Realization of reference X-ray beams and of an exposure secondary standard in the medium energy range. *Phys. Med.*, 7 (1): 25-28.

Falchi, M., Biondo, L., Conti, C., Cipri, A., De Marinis, F., Gigli, B., Paoletti, L. (1991). Inorganic particles in human fluids. In: *Atti del 18° congresso di microscopia elettronica*. Padova, 24-28 settembre 1991. *Microscop. Elettron.*, 2 (Suppl.): 399-400.

Fantasia, M., Filetici, E., Anastasio, M.P., Marcozzi, M.D., Gramenzi, M.P., Aureli, P. (1991). Italian experience in *Salmonella enteritidis* 1978-1988: characterization of isolates from food and man. *Int. J. Food Microbiol.*, 12: 353-362.

Fantasia, M., Martini, A., Filetici, E., Anastasio, M.P. (1991). Plasmid-mediated characteristics of *Yersinia pseudotuberculosis* strains isolated in Italy from humans, cattle and swine. *Contrib. Microbiol. Immunol.*, 12: 213-218.

Farina, A. (1991). Il problema della contaminazione da alluminio e da altri metalli nelle soluzioni L.V. e per dialisi. *Pro Pharmacopoea*, 3 (4): 5-8.

Farina, A., Abballe, F., Doldo, A., Quaglia, M.G. (1991). Spectrofluorimetric assay of temafloxacin in pharmaceutical formulations and in serum. *Spectrosc. Lett.*, 24 (9): 1219-1228.

Farina, A., Iorio, M.A., Doldo, A. (1991). The determination of citrate and tartrate in pharmaceutical formulations by PMR spectroscopy. *Spectrosc. Lett.*, 24 (2): 185-192.

Farina, A., Piergallini, R., Doldo, A., Salsano, E.P., Abballe, F. (1991). The determination of C-H-N by an automated elemental analyzer. *Microchem. J.*, 43: 181-190.

Farina, A., Quaglia, M.G., Bossù, E., Melchiorre, P. (1991). Analysis of iododoxorubicin and its major impurity. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 9 (10/12): 1165-1168.

Farina, C., Caprioli, A., Luzzi, I., Goglio, A., Gruppo AMCII (1991). Infezioni da *E. coli* verocitotossina-produttori e colite emorragica: risultati di un'indagine policentrica italiana. *Microbiol. Med.*, 6: 131-136.

Fattorini, L., Scardaci, G., Jin, S.H., Amicosante, G., Franceschini, N., Oratore, A., Orefici, G. (1991).  $\beta$ -lactamase of *Mycobacterium fortuitum*: kinetics of production and relationship with resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35 (9): 1760-1764.

Fausto, A.M., Maroli, M., Mazzini, M. (1991). Ootaxonomic investigation of three sandfly species (*Diptera: Psychodidae*) from Italy. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 225-228.

Fazio, S., Sidoli, A., Vivencio, A., Maietta, A., Giampaoli, S., Menotti, A., Antonini, R., Urbinati, G., Baralle, F.E., Ricci, G. (1991). A form of familial hypobetalipoproteinaemia not due to a mutation in the apolipoprotein B gene. *J. Int. Med.*, 229: 41-47.

Federico, M., Maggiorella, M.T., Sulli, N., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Rossi, G.B., Verani, P. (1991). Metabolic and structural effects of HIV infection in human peripheral blood mononuclear cells can be monitored with  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. *J. AIDS*, 4 (11): 1073-1081.

Ferrante, E., Pitzalis, G., Sanzini, E., Vania, A., Mariani, P., Filesi, C., Bellomonte, G., Imperato, C. (1991). Valutazione di alcuni aspetti clinico metabolici in un gruppo di scolari romani con particolare riferimento all'assorbimento degli zuccheri dei fuoripasto. In: *Ereditarietà, ambiente, alimentazione. Atti del Convegno internazionale di aggiornamento professionale*. Milano, 6-9 febbraio 1991. Clinica Pediatrica V, Università degli Studi di Milano. (Milano Pediatria Preventiva, 3). p. 167-168.

Ferrari, M., De Blasi, R.A., Brusaglioni, P., Barilli, M., Carraresi, L., Gurioli, M., Quaglia, E., Zaccanti, G. (1991). Near infrared time-resolved spectroscopy and fast scanning spectrophotometry in ischemic human forearm. In: *Proceedings of time-resolved spectroscopy and imaging of tissues*. Los Angeles, 23-24 January 1991. B. Chance, A. Katzir (Eds). Bellingham, WA, Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. (SPIE Proceedings, 1431). p. 276-283.

Ferroni, L., Giuliani, A., Marini, S., Caprari, P., Salvati, A.M., Condò, S.C., Ramacci, M.T., Giardina, B. (1991). A new monoclonal antibody to an age sensitive band 3 transmembrane segment. In: *Red blood cell aging*. M. Magnani, A. De Flora (Eds). New York, Plenum Press. p. 351-356.

Festi, D., Lalloni, L., Taroni, F., Barbara, L., Menotti, A., Ricci, G. and the MICOL Group. (1991). The Italian multicenter study on epidemiology and prevention of cholelithiasis (MICOL): ultrasonographic standardization. In: *Recent advances in the epidemiology and prevention of Gallstone disease*. Proceedings of the Second International Workshop on Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease, held in Rome, December 4-5, 1989. L. Capocaccia, G. Ricci, F. Angelico, M. Angelico, A.F. Attili, L. Lalloni (Eds). Lancaster, UK, Kluwer Academic Publishers. p. 29-35.

Fiore, L., Greenberg, H.R., Mackow, E.R. (1991). The VP8 fragment of VP4 is the rhesus rotavirus hemagglutinin. *Virology*, 181: 553-563.

Fiorentini, C., Donelli, G., Nicotera, P., Mastrantonio, P., Thelestam, M. (1991). On the mode of action of *Clostridium difficile* toxin A: an *in vitro* study. *Cytotechnology*, 5: S84-S85.

Fiorentini, C., Thelestam, M. (1991). *Clostridium difficile* toxin A and its effects on cells. *Toxicon*, 29 (6): 543-567.

Fortuna, S., Pintor, A., Michalek, H. (1991). Adaptive processes of the central and autonomic cholinergic neurotransmitter system: age-related differences. *Life Sci.*, 48 (8): 831-842.

Formisano, R., Falaschi, P., Cerbo, R., Proietti, A., Catarci, T., D'Urso, R., Roberti, C., Aloise, V., Chiarotti, F., Agnoli, A. (1991). Nimodipine in migraine: clinical efficacy and endocrinological effects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 41: 69-71.

Foschi, S., Carnoni, I., Catizone, P., Garibaldi, A., Gullino, M.L., Nucifora, A. (1991). Effetto ambientale dei fitofarmaci. *La Difesa delle Piante*, 14 (2): 21-46.

Franekic, J., Crebelli, R., Alacevic, M. (1991). Chloroquine induces mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* D6 and inhibits the in vitro assembly of cattle brain tubulin. *Prehrambeno-technol. Biotechnol. Rev.*, 29 (1): 15-18.

Frank, C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1991). Effects of calcium and potassium extracellular ionic concentration changes on the hippocampal CA1 activity of purinergic drugs. *Gen. Pharmacol.*, 22 (2): 237-241.

Frank, C., Zeng, Y.C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1991). Aminoglycoside antibiotics affect hippocampal LTP: a comparative study with the N-type calcium antagonist omega-conotoxin-GVIA. *LifeSci.*, 48 (16): 1575-1583.

Frank, C., Zeng, Y.C., Sagratella, S., Scotti De Carolis, A. (1991). Analisi statistica di modelli ambientali. In: *Convegno nazionale "Modellistica dei sistemi complessi e radioprotezione"*. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni affiliata a International Radiation Protection Association (IRPA). Sorrento, 11-13 settembre 1990. Roma, ENEA. p. 153-161.

Frittelli, L., Rogani, A. (1991). Analisi statistica di modelli ambientali. In: *Convegno nazionale "Modellistica dei sistemi complessi e radioprotezione"*. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni affiliata a International Radiation Protection Association (IRPA). Sorrento, 11-13 settembre 1990. Roma, ENEA. p. 153-161.

Frittelli, L., Rogani, A. (1991). Chernobyl: tre anni dopo. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 197-202.

Frontali, C. (1991). Unspoken fears. *Nature*, 353: 496.

Frontali, C., Pizzi, E. (1991). Conservation and divergence of repeated structures in *Plasmodium* genomes: the molecular drift. *Acta Leiden.*, 60 (1): 69-81.

Frontali, C., Walliker, D., Mons, B. (1991). Genome organization and genetics of *Plasmodium*. *Acta Leiden.*, 60 (1): 13-17.

Funari, E., Bastone, A., Bottoni, P., De Dorno, D., Donati, L. (1991). Quality problems in water used for drinking purposes in Italy. *Biomed. Environ. Sci.*, 4 (4): 339-347.

Funari, E., Bottoni, P., Giuliano, G. (1991). Groundwater contamination by herbicides—processes and evaluation criteria. In: *Chemistry, agriculture and the environment*. M.L. Richardson (Ed.). Cambridg (UK) The Royal Society of Chemistry, p. 235-254.

Fuselli, S., La Rocca, C., Ottaviani, M., Turrio Baldassarri, L. (1991). Microinquinanti nei fanghi di depurazione di reflui civili. In: *Atti delle giornate di studio: acque reflue e fanghi*. Milano, 23-24 gennaio 1991. A cura di A. Frigerio. Milano, Centro Scientifico Internazionale. p. 284-292.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Montesoro, E., Valtieri, M., Mastroberardino, G., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Purification of human hemopoietic progenitors from adult and cord blood. In: *The regulation of hemoglobin switching*. Proceedings of the seventh conference on hemoglobin switching, held in Airlie, Virginia, September 8-11, 1990. G. Stamatoyannopoulos, A.W. Nienhuis (Eds). Baltimora (USA), The Johns Hopkins University Press. p. 490-502.

Gabbianelli, M., Sargiacomo, M., Pelosi, E., Testa, U., Valtieri, M., Montesoro, E., Isacchi, G., Peschle, C. (1991). Pure hemopoietic progenitor/stem cells: a fundamental tool for cellular and molecular studies on hematopoiesis. In: *DNA analysis of genetic diseases: state of the art in Italy*. Proceedings of the third Italian meeting. Spoleto, April 17-19, 1991. C. Camaschella, M. Furbetta, P. Merlin, M. Pirastu (Eds). Milan, Amity (Amity Rassegna Scientifica, 6). p. 158-162.

Gabbianelli, M., Valtieri, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale emopoietica umana, normale e leucemica. *Haematologica*, 76 (Suppl. 3): 293-302.

Galeffi, C. (1991). I farmaci orfani. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 341-343.

Galeffi, C. (1991). La Farmacopea Europea tra riferimento di qualità ed aggiornamento. *Pro Pharmacopoea*, 3 (1): 42-43.

Gallo, V., Aloisi, F., Levi, G. (1991). Modulation of glutamate release in the cerebellum. In: *Presynaptic regulation of neurotransmitter release: a handbook*. J. Fiegenbaum, M. Hanani (Eds). London, Freund Publishing House. Vol. 2, p. 877-898.

Gallo, V., Di Stasi, A.M.M., Ceccarini, M., Petrucci, T.C. (1991). Excitatory amino acids induce calcium/calpain/I /dependent proteolysis of brain spectrin in cultured central neurons. In: *Excitatory amino acids*. B.S. Meldrum, F. Moroni, R.P. Simon, J.H. Woods (Eds). New York, Raven Press. p. 267-273.

Gallo, V., Patrizio, M., Levi, G. (1991). GABA release triggered by the activation of neuron-like non-NMDA receptors in cultured type-2 astrocytes is carrier-mediated. *Glia*, 4: 245-255.

Garbuglia, A.R., Delfini, C., Alfani, E., Manzin, A., Clementi, M., Taliani, G., Carloni, G., Budkowska, A. (1991). PCR detection of HBV replication in anti-HBeAg chronic carriers with pre-S antigenemia. In: *PCR topics. Usage of polymerase chain reaction in genetic and infectious diseases*. A. Rolfs, H.C. Schumacher, P. Marx (Eds). Berlin, Springer Verlag. p. 181-185.

Garbuglia, A.R., Manzin, A., Budkowska, A., Taliani, G., Clementi, M., Delfini, C., Carloni, G. (1991). Levels of pre-S antigens and HBV DNA in sera from high and low viremic HBV carriers. *J. Med. Virol.*, 35: 273-282.

Gasparrini, F., Misiti, D., Villani, C., La Torre, F. (1991). Chromatographic resolution of 1,2-amino alcohols on a chiral stationary phase containing N-N'-(3,5-dinitrobenzoyl)-trans-1,2-diaminocyclohexane. Theoretical and practical aspects. *J. Chromatogr.*, 539: 25-36.

Gatta, F., Gradoni, L., Lupardini, E., Gramiccia, M., Orsini, S. (1991). Synthesis and antileishmanial activity of some 1-or 2-(dihydroxyalkyl) and 3-(dihydroxyalkoxy) pyrazolo [3,4-d] pyrimidines. *Il Farmaco*, 46 (1): 75-84.

Gatta, F., Pomponi, M., Marta, M. (1991). Synthesis of 7,8-dihydro-6H-pyrazolo [3,4-b] quinolin-5-ones and related derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 28: 1301-1307.

Gentile, G., Venditti M., Micozzi, A., Caprioli, A., Donelli, G., Tirindelli, C., Meloni, G., Arcese, W., Martino, P. (1991). Cryptosporidiosis in patients with hematologic malignancies. *Rev. Infect. Dis.*, 13: 842-846.

Gentili, G., Wirz, M., Fuiano, L., Puccinelli, M., Mele, C., Colloti, C. (1991). Valutazione di un kit commerciale (Vacci-test T) per la misura della antitossina tetanica. *Ligand Q.*, 10 (1): 107-108.

Gentili, G., Wirz, M., Puccinelli, M., Mele, C., Colloti, C., Vicari, G. (1991). Detection of anti-HIV antibodies in immunoglobulin preparations: the significance of antibodies to the HIV-envelope. *Biologicals*, 19: 197-202.

Gessani, S., Di Marzio, P., Rizza, P., Belardelli, F., Baglioni, C. (1991). Posttranscriptional regulation of interferon mRNA levels in peritoneal macrophages. *J. Virol.*, 65 (2): 989-991.

Giampaoli, S., Buongiorno, A., Cinosi, V., Cantarini, C., Battaglia, F., Pasquali, M., Capurso, A., Menotti, A., e i Gruppi di Ricerca dei Progetti MONICA e Di.S.Co. (1991). Descrizione di un campione di popolazione con colesterolemia media desiderabile e contenente un cluster di ipocolesterolemici: il caso di Campodimele. *Giornale della Arteriosclerosi*, 16: 31-37.

Giampaoli, S., Menotti, A., Urbinati, G., PannoZZo, F., Pasquali, M., and the Research Group of the Di.S.Co. Project. (1991). Relationship between type II diabetes mellitus and risk factors for cardiovascular diseases in a sample of the adult population in central Italy. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 1: 82-86.

Giampaoli, S., Urbinati, G.C., Menotti, A., Ricci, G., with the technical assistance of Pasquali M. and the Research Group of the Di.S.Co. Project. (1991). Short term changes in cardiovascular risk factors in the Di.S.Co. intervention project. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (4): 373-379.

Giangrande, A., Ballanti, P., Castiglioni, A., Brambilla Pisoni, I., Caligara, F., Costantini, S., Bonucci, E. (1991). Long-term evaluation of osteodystrophy in CAPD. In: *Peritoneal dialysis*. Milano, Wichtig Editore. p. 297-302.

Giganti, M.G., Pignatelli, E., Modesti, D., Masella, R., Cantafora, A., Verna, R. (1991). On the mechanism of aging. Age-related changes of transmembrane Na and K fluxes: their relationship with membrane and circulating lipids. In: *Biotechnology of cell regulation*. R. Verna, Y. Nishizuka (Eds). New York, Raven Press. Vol. 4, p. 457-470.

Giordano, R., Arata, P., Ciaralli, L., Rinaldi, S., Giani, M., Cicero, A.M., Costantini, S. (1991). Heavy metals in mussels and fish from Italian coastal waters. *Mar. Pollut. Bull.*, 22 (1): 10-14.

Giordano, R., Musmeci, L., Vernillo, I., Ciaralli, L., Chirico, M., Costantini, S. (1991). Mercury, cadmium and lead evaluation in marine sediments from Italian coasts. In: *International conference: Heavy metals in the environment*. Edinburgh, September 1991. J.G. Farmer (Ed). Edinburgh, CEP Consultants Ltd. Vol. 1, p. 559-562.

Giorgi, C., Accardi, L., Nicoletti, L., Gro, M.C., Takehara, K., Hilditch, C., Morikawa, S., Bishop, D.H.L. (1991). Sequences and coding strategies of the S RNAs of Toscana and Rift Valley fever viruses compared to those of Punta Toro, Sicilian sandfly fever and Uukuniemi viruses. *Virology*, 180: 738-753.

Giuliani, M., Suligoj, B., Salmaso, S., Greco, D. (1991). Il controllo delle malattie a trasmissione sessuale. L'opportunità di un nuovo sistema di sorveglianza epidemiologica. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 126 (9): 411-417.

Giusti, A.M., De Stasio, G., Lanzilli, G., Parasassi, T., Saporà, O., Ravagnan, G. (1991). Variazione delle proprietà delle membrane eritrocitarie indotta da radiazioni ionizzanti. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni*. M. Quintiliani (Ed). Roma, ENEA. (ENEA Serie Simposi). p.154-160.

Goldoni, P., Visca, P., Castellani Pastoris, M., Valenti, P., Orsi, N. (1991). Growth of *Legionella* spp under conditions of iron restriction. *J. Med. Microbiol.*, 34: 113-118.

Gomez Morales, M.A., Pozio, E., Croppo, G.P. (1991). Detection of *Cryptosporidium* circulating antigens in human and calf sera. *J. Protozool.*, **38** (6): 182-183.

Gorman, O.T., Bean, W.J., Kawaoka, Y., Donatelli, I., Guo, Y., Webster, R.G. (1991). Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *J. Virol.*, **65** (7): 3704-3714.

Gozzi, D., Cignini, P.L., Petrucci, L., Tomellini, M., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Urciuoli, G.M. (1991). First results from a ten electrolytic cells experiment. In: *Anomalous nuclear effects in deuterium solid systems*. Provo, Utah 1990. S.E. Jones, F. Scaramuzzi, D. Worledge (Eds), New York, American Institute of Physics. (AIP Conference Proceedings, 228). p. 481-493.

Gozzi, D., Cignini, P.L., Tomellini, M., Frullani, S., Garibaldi, F., Ghio, F., Jodice, M., Urciuoli, G.M. (1991). Multicell experiments for searching time-related events in cold fusion. In: *In the science of cold fusion. Proceedings of the 11 annual conference on cold fusion*. Como, June 29 - July 4, 1991. T. Bressani, E. Del Giudice, G. Preparata (Eds). Bologna, Società Italiana di Fisica (SIF). p. 21-47.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Dwivedi, P., Srivastava, R.V.N., Bhat, P.N. (1991). Leishmaniasis. In: *Manual of recommended diagnostic techniques and requirements for biological products*. Paris, Office International des Epizooties. Vol. 3, p. 1/13-3/13.

Gradoni, L., Gramiccia, M., Léger, N., Pesson, B., Madulo-Leblond, G., Killick-Kendrick, R., Killick-Kendrick, M., Walton, B.C. (1991). Isoenzyme characterization of *Leishmania* from man, dog and sandflies in the Maltese Islands. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **85**: 217-219.

Gramiccia, M., Ben-Ismaïl, R., Gradoni, L., Ben Rachid, M.S., Ben Said, M. (1991). A *Leishmania infantum* enzymatic variant, causative agent of cutaneous leishmaniasis in north Tunisia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **85**: 370-371.

Gramiccioni, L. (1991). Contenitori e stoviglie in contatto con gli alimenti. In: A. Sampaolo, A. Stacchini, I. Camoni. *Conoscere i nostri alimenti*. Torino, UTET. Cap. VII, p. 107-124.

Gramiccioni, L. (1991). La normativa italiana sugli imballaggi alimentari. *Tecniche dell'imballaggio*, **22**: 682-683.

Grandolfo, M. (1991). Az 50Hz-es szinuszos elektromos és mágneses terek élőrendszerekkel való kölcsönhatásának néhány kérdése. *Elektrotechnika*, **84** (4): 155-164.

Grandolfo, M. (1991). Current developments in health protection standards for exposure to electromagnetic fields. In: *Electromagnetic compatibility 1991. 9th International Zurich symposium and technical exhibition on electromagnetic compatibility*. Zurich, March 12-14, 1991. Zurich, EMC. p. 349-354.

Grandolfo, M. (1991). Fundamental of optical physics. In: *Light, lasers, and synchrotron radiation. A health risk assessment*. M. Grandolfo, A. Rindi, D.H. Sliney (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series B: Physics) Vol. 242 p. 1-14.

Grandolfo, M. (1991). Safety aspects in magnetic resonance diagnostic equipment. In: *Advances in radiation protection*. M. Oberhofer (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 361-376.

Grandolfo, M. (1991). Selected topics in non-ionizing radiation protection. In: *Advances in radiation protection*. M. Oberhofer (Ed.). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 341-360.

Grandolfo, M., Santini, M.T., Vecchia, P., Bonincontro, A., Cametti, C., Indovina, P.L. (1991). Non-linear dependence of the dielectric properties of chick embryo myoblast membranes exposed to a 50 Hz magnetic field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 60 (6): 877-890.

Grassi, F., Meneveri, R., Gullberg, M., Lopalco, L., Rossi, G.B., Lanza, P., De Santis, C., Bratsand, G., Buttò, S., Ginelli, E., Beretta, A., Siccardi, A.G. (1991). Human immunodeficiency virus type 1 gp120 mimics a hidden monomorphic epitope borne by class I major histocompatibility complex heavy chains. *J. Exp. Med.*, 174: 53-62.

Greco, D., Moro, M.L., Tozzi, A.E., De Giacomi, G.V. and the Italian PRINOS Study Group. (1991). Effectiveness of an intervention program in reducing postoperative infections. *Am. J. Med.*, 91 (Suppl. 3B): 164S-169S.

Gresser, I., Carnaud, C., Maury, C., Sala, A., Eid, P., Woodrow, D., Maunoury, M.T., Belardelli, F. (1991). Host humoral and cellular immune mechanisms in the continued suppression of Friend erythroleukemia metastases after interferon  $\alpha/\beta$  treatment in mice. *J. Exp. Med.*, 173: 1193-1203.

Gresser, I., Moss, J., Woodrow, D., Le Bousse, C., Maury, C., Proietti, E., Belardelli, F. (1991). Influence of the site of tumor growth on the capacity of a low tumorigenic line of Friend erythroleukemia cells to differentiate. *Am. J. Pathol.*, 138 (5): 1125-1133.

Grossi, G., Bargossi, A.M., Lucarelli, C., Paradisi, R., Sprovieri, C., Sprovieri, G. (1991). Improvements in automated analysis of catecholamine and related metabolites in biological samples by column-switching high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 541: 273-284.

Gucci, P.M.B., Bruno, M., Viglione, D., Carlini, E., Volterra, L. (1991). Possibilità di impiego del Microtox con particolare riferimento agli studi ambientali. *Inquinamento*, 33 (9): 82-84.

Howe, F.A., Canese, R., Podo, F., Griffiths, J.R. (1991). ISIS localization using a surface coil: a two centre trial with a gel phantom. *Eurospin. Q.*, 27: 45-46.

von Hunolstein, C., D'Ascenzi, S., Ricci, M.L., Alfarone, G., Orefici, G. (1991). Caratterizzazione immunochimica di antigeni polisaccaridi superficiali di streptococchi. In: *Ricerche in Italia su biopolimeri e polimeri biocompatibili: Aspetti chimici e macromolecolari*. Roma, 24 aprile 1991. Roma, Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole. p. 187-190.

von Hunolstein, C., Nicolini, L., Alfarone, G., D'Ascenzi, S., Volpe, C., Crescenzi, V., Orefici, G. (1991). Produzione e caratterizzazione dell'antigene di tipo di *Streptococcus agalactiae*, sierotipo IV. In: *Il Convegno su "Università e innovazione biotecnologica"*. Roma, 28 giugno 1991. Roma, Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie. p. 88-91.

Ioppolo, A., Bonadonna, L., Gucci, P.M.B., Bruno, M., Liberti, R., Di Girolamo, I., Mancini, L., Donati, G., Cappella, M.G., Patti, A.M., Brizioli, R.N. (1991). Studio preliminare sulla situazione igienico-sanitaria di invasi d'acqua dolce nel Lazio. *Biol. Oggi*, 5 (3): 113-117.

Iorio, M.A., Frigeni, V., Bowman, E.R., Harris, L.S., May, E.L., Aceto, M. D. (1991). Common stereospecificity of opioid and dopamine for *N*-butyrophenone prodine-like compounds. *J. Med. Chem.*, 34 (1): 194-197.

Iorio, M. A., Tomassini, L., Mattson, M.V., George, C., Jacobson, A. E. (1991). Synthesis, stereochemistry and biological activity of the 1-(1-phenyl-2-methylcyclohexyl) piperidines and the 1-(1-phenyl-4-methylcyclohexyl) piperidines. Absolute configuration of the potent *trans*-(-)-1-(1-phenyl-2-methylcyclohexyl) piperidine. *J. Med. Chem.*, 34 (8): 2615-2623.

Jenner, T.J., O'Neill, P., Crump, P.W., Fielden, E.M., Sapore, O., Santodonato, L. (1991). The repair of DNA damage induced in V79 mammalian cells by the nitroimidazole-aziridine, RSU-1069. Implications for radiosensitization. *Biochem. Pharmacol.*, 42 (9): 1705-1710.

Keizer, J., D'Agostino, G., Vittozzi, L. (1991). The importance of biotransformation in the toxicity of xenobiotics to fish. I. Toxicity and bioaccumulation of diazinon in guppy (*Poecilia reticulata*) and zebra fish (*Brachydanio rerio*). *Aquatic Toxicol.*, 21: 239-254.

Killick-Kendrick, R., Maroli, M., Killick-Kendrick, M. (1991). Bibliography on the colonization on phlebotomine sandflies. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 321-333.

Knight, T., Forman, D., Leach, S.A., Packer, P., Cocco, G., Palli, D., Pirastu, R. (1991). The *N*-nitrosoproline test as a measure of cancer risk in geographical comparison studies: results from Italy and an overall comparison. In: *Relevance to human cancer of N-nitroso compounds, tobacco smoke and mycotoxins*. Lyon, IARC. p.146-151.

Krogh, V., Trevisan, M., Panico, S., Farinaro, E., Mancini, M., Menoui, A., Ricci, G. and the Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. (1991). Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. *Epidemiology*, 2 (1): 26-32.

La Rocca, C., Di Domenico, A., Iacovella, N., Miniero, R., Turrio Baldassarri, L. (1991). Presence of microcontaminants in molluscs and sediments of the north Adriatic sea. In: *International 3rd workshop on study and prediction of pesticides behaviour in soils, plants, and aquatic systems*. Proceedings, May, 30-June 1, 1990, Munich-Neuherberg. M. Mansour (Ed.), Munich-Neuherberg, GSF - Institut für Ökologische Chemie. p. 403-410.

La Rocca, C., Di Domenico, A., Vittozzi L. (1991). Chemio-biokinetic study in freshwater fish exposed to lindane: uptake and excretion phase rate constants and bioconcentration factors. *Int. J. Environ. Health Res.*, 1: 103-116.

La Rosa, G., Pozio, E., Barrat, J., Blancou, J. (1991). Identification of sylvatic *Trichinella* (T3) in foxes from France. *Vet. Parasitol.*, 40: 113-117.

La Rosa, G., Pozio, E., Rossi, P. (1991). Biochemical resolution of European and African isolates of *Trichinella nelsoni* Britov and Boev, 1972. *Parasitol. Res.*, 77: 173-176.

LADON Collaboration. (1991). Tagged photon beams obtained by laser Compton scattering of electron beams. In: *Proceedings of the workshop on future of nuclear physics in Europe with polarized electrons and photons*. Orsay (France), July 4-6, 1990. J.P. Didelez, G. Tamas (Eds). INFN, Laboratori Nazionali di Frascati. p. 149-166.

Laviola, G., Bignami, G., Alleva, E. (1991). Interacting effects of oxazepam in late pregnancy and fostering procedure on mouse maternal behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 15: 501-504.

Laviola, G., De Acetis, L., Bignami, G., Alleva, E. (1991). Prenatal oxazepam enhances mouse maternal aggression in the offspring, without modifying acute chlordiazepoxide effects. *Neurotoxicol. Teratol.*, 13: 75-81.

Levi, G., Agresti, C. (1991). Cellular interactions and oligodendrocyte differentiation *in vitro*. *Cytotechnology*, 5: S158-161.

Levi, G., Agresti, C., D'Urso, D., Aloisi, F. (1991). Is the oligodendroglial differentiation of bipotential oligodendrocyte-type 2 astrocyte progenitors promoted by autocrine factors? *Neurosci. Lett.*, 128: 37-41.

Levi, G., Patrizio, M., Gallo, V. (1991). Release of endogenous and newly synthesized glutamate and of other amino acids induced by non-N-methyl-D-aspartate receptor activation in cerebellar granule cell cultures. *J. Neurochem.*, 56 (1): 199-206.

*Light, lasers, and synchrotron radiation. A health risk assessment.* (1991) M. Grandolfo, A. Rindi, D.H. Sliney (Eds). New York, Plenum Publishing Corporation. (NATO ASI Series B: Physics) Vol. 242 426 p.

Lo Verde, A., Macellari, V. (1991). Footprint averaging in a detecting platform system. In: *XIIIth International congress on biomechanics*. Perth, Australia, December 9-13, 1990. Book of Abstracts edited by R.N. Marshall et al. Perth, University of Western Australia. p. 444-446.

Lo Verde, A., Macellari, V., Torre, M. (1991). Gait analysis through a mat-like device. In: *1st European conference on biomedical engineering*. Nice, 17-20 February 1991. Selected Papers. U. Faust (Ed.). CEE. p. 214-215.

Locardi, C., Puddu, P., Ferrantini, M., Parlanti, E., Sestili, P., Varano, F., Verrone, N., Cesolini, A., Belardelli, F. (1991). Realizzazione di modelli murini per lo studio dell'AIDS. Studi in topi nudi e immunocompetenti inoculati con cellule U937 infette con HIV-1. In: *Oligonucleotidi sintetici nello studio della biologia molecolare di HIV-1*. Ferrara, novembre 1991. R. Gambari, C. Nastruzzi (Eds). Pharmacia LKB Biotecnologie. p. 77-81.

Loggi, G., Laviola, G., Alleva, E., Chiarotti, F. (1991). Morphine effects on mouse locomotor/exploratory activity: test dependency, test reliability, uni and multi-variate analyses. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38: 817-822.

Lucarelli, C. (1991). Reliable and unexpensive HPLC determination of plasma catecholamines by a critical evaluation of methodological parameters. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (1): 31-39.

Lucarelli, C., Berrini, A., Biondi, P.A., Borromeo, V., Secchi, C. (1991). HPLC purification of bovine prolactin for direct sequencing. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (3): 181-184.

Lucarelli, C., Betto, P., Ricciarello, G., Grossi, G. (1991). High-performance liquid chromatographic determination of L-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine (a-methyl dopa) in human urine and plasma. *J. Chromatogr.*, 541: 285-296.

Lucarelli, C., De Biase, L., Santangelo, L., Floridi, A., Grossi, G., Morocutti, C., Campa, P.P. (1991). Diagnosis of pure autonomic failure by plasma catecholamines determination and autonomic nervous system provocative tests. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (2): 111-117.

Lucarelli, C., Jaffrain-Rea, M.L., Floridi, A., Recchia, F., Radin, L., Rea, S. (1991). HPLC determination of urinary catecholamines and metabolites as a screening for pheochromocytoma in a patient with medullary carcinoma of the thyroid. *G. Ital. Chim. Clin.*, 16 (3): 185-192.

Lucarelli, S., Zingoni, A.M., Quintieri, F., Frediani, T., Barbato, M., Curti, L., Cardi, E. (1991). Valutazione degli anticorpi specifici della classe IgG, IgA ed IgM (ELISA) in bambini con allergia al latte vaccino e/o all'uovo. *Aggiorn., Pediatr.*, 42: 1-8.

Luciani, A.M., Rosi, A., Maggiorella, M.T., Federico, M., Sulli, N., Verani, P., Rossi, G.B., Viti, V., Guidoni, L. (1991). Interaction of HIV-1 with susceptible lymphoblastoid cells: <sup>1</sup>H NMR studies. *FEBS Lett.*, 285 (1): 11-16.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Giordani, L., Torosantucci, A., Cassone, A. (1991). Enhancing effect of *Candida albicans* mannoproteins on the induction of a primary antibody response in cultures of human lymphocytes. *Cytotechnology*, 5: S130-131.

Macchia, L., Caiaffa, M.F., Di Felice, G., Pini, C., Bariletto, G., Strada, S., Tursi, A. (1991). Changes in skin reactivity, specific IgE and IgG levels after one year of immunotherapy in olive pollinosis. *Allergy*, 46: 410-418.

Macchia, T., Avico, U., Mancinelli, R., Dell'Utri, A., Guiducci, M., Gentili, S. (1991). Tecniche epidemiologiche e diffusione della cocaina. *Il Nuovo Bollettino di Farmacologia Clinica*, 13 (5/6): 287-298.

Macchia, T., Mancinelli, R., Attard Barbini, D., Taggi, F., Avico, U., Cantafora, A. (1991). Determination of membrane cholesterol in normal and pathological red blood cells. *Clin. Chim. Acta*, 199: 59-68.

Macchia, T., Mancinelli, R., Dell'Utri, A., Gentili, S., Guiducci, M., Simeoni, M.T., Avico, U., Maggio, A., Gesumundo, C., Merli, F., Cotichini, R., Fondi, G., De Martino, A., Dominici, R., Taggi, F. (1991). Quantificazione dell'alcoemia per studi epidemiologici nella prevenzione degli incidenti stradali. *Bollettino Collegio Medici Italiani dei Trasporti*, 12 (2): 5-19.

Macchiarelli, G., Chiavarelli, R., Vizza, E., Chiavarelli, M., Macchiarelli, A., Micozzi, P., Fabi, F., Del Basso, P. (1991). "Harvesting" della vena safena per il "by-pass" aorto-coronarico. Studio di farmaci vasodilatatori sull'ultrastruttura dell'endotelio di vene safene umane. *Arch. Chir. Torac. Cardiovasc.*, 13: 349-353.

Macellari, V. (1991). Marcia atletica - indagini strumentali. In: *Atti Congresso biomeccanica e gesto sportivo*. Terni, 5-7 aprile 1991. *Scienze motorie e sportive*, 3 (1): 20-24.

Macellari, V. (1991). Strumentazione di analisi del movimento umano. *Erre come riabilitazione*, 2 (7): 32-33.

Maestriperci, D., Alleva, E. (1991). Do male mice use parental care as a buffering strategy against maternal aggression? *Anim. Behav.*, 41: 904-906.

Maestripieri, D., Alleva, E. (1991). Litter defence and parental investment allocation in house mice. *Behav. Process.*, 23: 223-230.

Maggio, A., Milana, M.R., Denaro, M., Feliciani, R., Gramiccioni, L. (1991). Multiple headspace extraction capillary gas chromatography (MHE-CGC) for the quantitative determination of volatiles in contaminated soils. *J. High Resol. Chromatogr.*, 14: 618-620.

Maione, B., Pazzaglia, S., Saporà, O., Tabocchini, M.A. (1991). Riparazione a breve e lungo termine del danno radioindotto sul DNA di cellule eritroblastoidi differenziate e non. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, Enea. (Serie Simposi). p. 149-152.

Majori, G., Sabatinelli, G., Squarcione, S. (1991). Epidemiologia della malaria di importazione in Italia. *Medicina Generale*, 8 (8): 416-418.

Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Giuliani, A. (1991). Increased osmiophilia of glycosaminoglycan-like structures after fixation with cetylpyridium chloride in human colonic mucosa. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 23 (3): 415-418.

Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Giuliani, A. (1991). Sulphated glycosaminoglycans expression in the basement membranes of colorectal adenocarcinomas. Preliminary study: correlation with histological grading. *Histochem. J.*, 23: 229-234.

Malorni, W., Iosi, F., Meschini, S., Paradisi, S., Donelli, G. (1991). Cytopathological features of cell suffering and death: role of plasma membrane and cytoskeleton. *Cytotecnology*, 5: S67-70.

Malorni, W., Iosi, F., Mirabelli, F., Bellomo, G. (1991). Cytoskeleton as a target of menadione-induced oxidative stress in cultured mammalian cells: alterations underlying surface bleb formation. *Chem. Biol. Interactions*, 80: 217-236.

Malorni, W., Paradisi, S., Dupuis, M.L., Fiorentini, C., Ramoni, C. (1991). Enhancement of cell-mediated cytotoxicity by *Clostridium difficile* toxin A: an in vitro study. *Toxicon*, 29 (4/5): 417-428.

Marano, G., Spagnolo, A., Morisi, G., Menotti, A. (1991). Changes of serum selenium and serum cholesterol in children during sexual maturation. *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.*, 5 (1): 59-61.

Marchand, C., Salmè, G., Simula, S. (1991). Quasi-elastic electron scattering and nucleon-nucleon correlations. *Nucl. Phys. A*, 532: 301c-312c.

Marconi, A., Campanella, E., Ciccarelli, C., Ripanucci, G., Caretta, D., Patroni, M. (1991). Studio pilota per un confronto interlaboratorio dei risultati ottenuti con il metodo del filtro a membrana applicato a campioni con bassa densità di fibre di amianto. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 67-82.

Marini-Bettolo, G.B., Galeffi, C., Multari, G., Palazzino, G., Messina, I. (1991). Research on African medicinal plants. XXVII. Interjectin, a derivative of nyasicoside from *Hypoxis interjecta* and *Hypoxis multiceps*. *Tetrahedron*, 47 (33): 6717-6724.

Mariutti, G., Guidoni, L., Viti, V. (1991). Studio di  $^{23}\text{Na}$  e  $^{31}\text{P}$  NMR su alterazioni di equilibri cellulari transmembrana prodotti dall'ipertermia e irraggiamento X. In: *Atti del V Convegno Nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA.(Serie Simposi). p. 441-444.

Maroli, M., Bettini, S., Tricoli, D., Khoury, C., Perrotti, E. (1991). Studies in mating plug of two sandfly species *Phlebotomus perniciosus* and *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae). *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 405-411.

Maroli, M. (Ed). Proceedings of the First International Symposium on Phlebotomine Sandflies. Rome, 4-6 September 1991. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 1-552.

Maroli, M., Majori, G. (1991). Permethrin-impregnated curtains against phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae): laboratory and field studies. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 399-404.

Marsili, G., Vollono, C., Bucci, A.B., Zapponi, G.A. (1991). Prevenzione e mitigazione delle conseguenze in incidenti industriali chimici. In: *Ambiente e salute: esperienza e ruolo dell'igienista*. 34° Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica. Roma, 16-19 aprile 1991. Contributi scientifici. Roma, Italsanità. p. 113-117.

Martins, J.B., Moreira, E.L., Tavares, O.A.P., Vieira, J.L., Casano, L., D'Angelo, A., Schaerf, C., Terranova, M.L., Babusci, D., Girolami, B. (1991). Absolute photofission cross-section of  $^{197}\text{Au}$ ,  $^{209}\text{Pb}$ ,  $^{209}\text{Bi}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{238}\text{U}$  and  $^{235}\text{U}$  nuclei by 69-MeV monochromatic and polarized photons. *Phys. Rev. C*, 44 (1): 354-364.

Marziali, G., Fiorucci, G., Coccia, E.M., Percario, Z., Raber, J., Battistini, A., Rossi, G.B., Affabris, E., Romeo, G. (1991). Posttranscriptional regulation of beta interferon expression in erythroid Friend cells treated with gamma interferon. *J. Virol.*, 65 (8): 4130-4136.

Masella, R., Cantafora, A. (1991). Effect of physiological membrane-damaging detergents bile salt and lysolecithin on selectivity of reacylation and deacylation of phospholipids. A study with rat liver microsomes. *Acta Toxicol. Ther.*, 12 (3): 197-209.

Masella, R., Cantafora, A., Cardelli, M. (1991). Purification of unsaturated long-chain acyl-CoAs by solid-phase extraction. *Clin. Chem. Enzym. Commun.*, 4: 63-68.

Massotti, M., Schlichting, J.L., Antonacci, M.D., Giusti, P., Memo, M., Costa, E., Guidotti, A. (1991).  $\gamma$ -Aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor heterogeneity in rat central nervous system: studies with clonazepam and other benzodiazepine ligands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256** (3): 1154-1160.

Massotti, M., Slobodyansky, E., Konkol, D., Costa, E., Guidotti, A. (1991). Regulation of diazepam binding inhibitor in rat adrenal gland by adrenocorticotropin. *Endocrinology*, **129** (2): 591-596.

Mastrantonio, P. (1991). Coliti da *Clostridium difficile*: aspetti patogenetici e diagnostici. *Microbiol. Med. Boll.*, **12** (4): I-V.

Mastrantonio, P., Congiu, M.E., Selander, R.K., Caugant, D.A. (1991). Genetic relationship among strains of *Neisseria meningitidis* causing disease in Italy, 1984-7. *Epidemiol. Infect.*, **106**: 143-150.

Matzeu, M. (1991). UV radiation and DNA: structural and conformational modifications. *Phys. Med.*, **7** (1): 3-9.

Mazzaferro, S., Coen, G., Ballanti, P., Costantini, S., Bondatti, F., Chicca, S., Giordano, R., Manni, M., Pasquali, M., Perruzza, I., Sardella, D., Bonucci, E. (1991). Humoral parameters in the evaluation of aluminum related bone disease. *Ital. J. Mineral Electrol. Metab.*, **5** (3): 83-89.

Mazzaferro, S., Pasquali, M., Ballanti, P., Bondatti, F., Costantini, S., Mollo, L., Perruzza, I., Sardella, D., Giordano, R., Coen, G. (1991). Effetti della somministrazione di A1 (OH)<sub>3</sub> da solo o in associazione con 1- $\alpha$ -OHD<sub>3</sub> nella insufficienza renale cronica predialisi. In: *Atti del 32° Congresso nazionale della Società Italiana di Nefrologia*. Bologna, 29 maggio - 1 giugno 1991. A cura di V. Bonomini, S. Stefani, A. Vangelista. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 753-756.

Mazzaschi, L., Levi Sandro, P., Zucchiatti, A., Anghinolfi, M., Babusci, D., Bianchi, N., Corvisiero, P., D'Angelo, A., De Sanctis, E., Gervino, G., Girolami, B., Lucherini, V., Mokeev, V., Muccifora, V., Picozza, P., Polli, E., Reolon, A.R., Ricco, G., Ripani, M., Rossi, P., Sansone, M., Schaerf, C., Taiuti, M. (1991). Simulation of particle interactions in BGO. *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. A*, **305**: 391-394.

Mazzei, F. (1991). Esposizione del paziente in radiodiagnostica: il programma NEXT. In: *Atti del XXVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni*. Verona, 13-15 settembre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 59-65.

Mazzini, M., Fausto, A.M., Maroli, M. (1991). The spermatozoon of Phlebotominae sandflies (Diptera, Psychodidae). *Parassitologia*, **33** (Suppl. 1): 421-424.

Mele, A., Pasquini, P., Panà, A. (1991). Hepatitis A in Italy: epidemiology and suggestions for control. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23 (6): 341-343.

Mele, A., Saggiocca, L., Palumbo, F., Stazi, M.A., Rosmini, F., Ferrigno, L., Corona, R., Osborn, J., Gill, O.N., Pasquini, P. (1991). Travel-associated hepatitis A: effect of place of residence and country visited. *J. Public Health Med.*, 13: 256-259.

Mengarelli, C., Bacchiocchi, I., Bolletta, G., Volterra, L. (1991). Presenza di *Dinophysis* e accertamento di DSP nei mitili. *Difesa Ambientale*, 15 (8): 28-32.

Mengarelli, C., Bucci, D., Bruno, M., Gucci, P.M.B., Volterra, L. (1991). Difficoltà di rilevamento di *Dinophysis* tossiche. *Ig. Mod.*, 96: 200-207.

Menichini, E., Bocca, A., Merli, F., Ianni, D., Monfredini, F. (1991). Polycyclic aromatic hydrocarbons in olive oils on the Italian market. *Food Addit. Contam.*, 8 (3): 363-369.

Menichini, E., Di Domenico, A., Bonanni, L., Corradetti, E., Mazzanti, L., Zucchetti, G. (1991). Reliability assessment of a gas chromatographic method for polycyclic aromatic hydrocarbons in olive oil. *J. Chromatogr.*, 555: 211-220.

Menotti, A. (1991). Cardiovascular diseases. In: *The Mediterranean diets in health and disease*. G.A. Spiller (Ed). New York, Van Nostrand Reinhold. p. 232-251.

Menotti, A. (1991). Food patterns and health problems: Health in southern Europe. *Ann. Nutr. Metab.*, 35 (Suppl. 1): 69-77.

Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Karvonen, M., Punsar, S., Nissinen, A., Pekkanen, J., Kromhout, D., Giampaoli, S., Seccareccia, F., Fidanza, F., Nedeljkovic, S., Aravanis, C., Dontas, A., Toshima, H. (1991). Blood pressure changes as predictors of future mortality in the seven countries study. *J. Human Hypertension*, 5: 137-144.

Menotti, A., Keys, A., Kromhout, D., Nissinen, A., Blackburn, H., Fidanza, F., Giampaoli, S., Karvonen, M., Pekkanen, J., Punsar, J., Seccareccia, F. (1991). All cause mortality and its determinants in middle aged men in Finland, the Netherlands and Italy in a 25 year follow up. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 45 (2): 125-130.

The MICOL Group. (1991). Prevalence of gallstone disease in 18 Italian population samples: first results from the MICOL study. In: *Recent advances in the epidemiology and prevention of Gallstone disease*. Proceedings of the Second International Workshop on Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease, held in Rome, December 4-5, 1989. L. Capocaccia, G. Ricci, F. Angelico, M. Angelico, A.F. Attili, L. Lalloni (Eds). Lancaster, UK, Kluwer Academic Publishers. p. 37-44.

Migliore, L., Dojmi Di Delupis, G., Civitareale, C., Grassitelli, A. (1991). *Aedes aegypti* (L), *Daphnia magna* Strauss, e *Artemia salina* (L) rilevatori della ecotossicità degli antibiotici di uso zootecnico. *Vet. Ital.*, 27: (1): 13-18.

Milana, M.R., Maggio, A., Denaro, M., Feliciani, R., Gramiccioni, L. (1991). Modern approach to the quantitative determination of volatiles in solid samples. Multiple headspace extraction gaschromatography for the determination of cyclohexanone residual in soil. *J. Chromatogr.*, 552: 205-211.

Miniero, R., Dojmi Di Delupis, G. (1991). Effects of TBT (Tributyltin) on aquatic microcosms. *Toxicol. Environ. Chem.*, 31/32: 425-431.

Mingazzini, P.L., Scucchi, L., Di Stefano, D., Malchiodi Albedi, F., Ciaralli, F., Falchi, M., Marinozzi, V. (1991). Expression of interphasic nucleolar organizer regions in normal, dysplastic and neoplastic colorectal mucosa. *Virchows Arch. A Pathol. Anat.*, 419: 487-491.

Molinari, A., Calcabrini, A., Crateri, P., Arancia, G. (1991). Effects of daunomycin on the microtubular network: a cytochemical study on a human melanoma cell line. *Eur. J. Cell Biol.*, 54: 291-298.

Molyneux, D.H., Moore, J., Maroli, M. (1991). Sugar in sandflies. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 431-436.

Montesoro, E., Bulgarini, D., Carè, A., Masciulli, R., Giannella, G., Mariani, G., Samoggia, P., Salvo, G., Habetswallner, D., Testa, U., Isacchi, G., Mastroberardino, G., Peschle, C. (1991). Long-term culture growth of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> lymphocytes exhibiting elevated non-MHC-restricted cytotoxic activity. *J. Biol. Regul. Homoeost. Agents*, 5 (1): 10-18

Moretti, G., Amici, M., Cammarata, P., Citti, G., Purificato, I. (1991). Residues of anabolic hormones in food producing animals: analytical aspects. *Microbiol. Aliment. Nutr.*, 9: 95-101.

Morisi, G., Patriarca, M. (1991). Variations in the serum levels of Se according to age and sex in a sample of Italian population. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 581-597.

Moro, M.L. (1991). I Comitati di controllo delle infezioni ospedaliere. *Quad. Tecn. Gest. Osped.*, 1 (4): 273-279.

Moro, M.L. (1991). Prevenzione delle infezioni ospedaliere in patologia neonatale: stato dell'arte e prospettive per il futuro. In: *Studio policentrico italiano sulle infezioni ospedaliere in neonatologia 1988-1989*. A cura di R. Bisicchia, A. De Toni, C. Zunin. Roma, Associazione Microbiologici Clinici Italiani, Gruppo di Neonatologia della Società Italiana di Pediatria. p. 93-98.

Moro, M.L. (1991). Il protocollo pre- ed intraoperatorio. In: *Corso internazionale di chirurgia protesica. 1: Anca - Primo impianto*. Torino, 10-12 aprile 1991. Torino, Edizioni Minerva Medica. p. 227-236.

Moro, M.L. (1991). Il rischio infettivo in ospedale per il paziente. In: *Le Giornate nazionali di studio di igiene ospedaliera*. Bologna, 5-8 giugno 1991. Atti. Bologna, Ospedale Policlinico S. Orsola - Malpighi. p. 30-34.

Moro, M.L. (1991). La sterilizzazione ed il controllo delle infezioni ospedaliere. In: *III Convegno nazionale: La sterilizzazione, realtà attuali e prospettive future*. Roma, 4-5 ottobre 1991. Atti. Roma, Associazione Italiana Operatori Addetti alla Sterilizzazione. p. 17-21.

Moro, M.L., Malacrida, G.A., Curti, C. (1991). Indagine sulla partecipazione delle farmacie ospedaliere alle attività di controllo delle infezioni nosocomiali. II parte. La politica antibiotica. *G. Ital. Farm. Clin.*, 5 (1): 17-25.

Moro, M.L., Sorrunella, L., Gialli, M., Tavanti, L., Ciolli, L., Masini, R., Capaccioli, L., Torrioli, R., Tresalti, E. (1991). Surgical infections surveillance: results of a six-month incidence study in two Italian hospitals. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (6): 641-648.

Muntoni, S., Pintus, F., Mascia, P., Pintus, P., Cabiddu, G.F., Tronci, P., Ganga, E., Contini, P.P., Congiu, P., Trudu, A., Sanna, A., Baule, G.M., Onorato, D., Mereu, P., Loddo, G.M., Conti, S., Seccareccia, F., Menotti, A. (1991). Mean levels and distribution of some risk factors for atherosclerosis in Sardinia: the ATS-Sardegna Survey. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (1): 39-47.

Nicoletti, L., Verani, P., Cacioli, S., Ciufolini, M.G., Renzi, A., Bartolozzi, D., Paci, P., Leoncini, F., Padovani, P., Traini, E., Baldereschi, M., Balducci, M. (1991). Central nervous system involvement during infection by *Phlebovirus* Toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 45 (4): 429-434.

Niglio, T., Caporali, M.G., Ricci, A., Scotti De Carolis, A., Amenta, F. (1991). Quantitative histochemistry of right-left asymmetries in the density of sulfide-silver stainable fibres in the rat cerebral cortex. *Acta Histochem. Cytochem.*, 24 (3): 269-275.

Orecchio, F., Gramiccioni, L., Musmeci, L. (1991). La frontiera della biodegradabilità. *ECO*, 9 (7): 24-31.

Orlando, M., Schinaia, N., Chiarotti, F., Piccinini, P., Mozzi, F., Pizzocolo, G. (1991). Il programma italiano di valutazione esterna di qualità del test di screening anti-HIV nei servizi trasfusionali italiani: risultati relativi al primo anno di attività (1989). *Trasf. Sangue*, 36 (1): 62-68.

Ottaviani, M., Aulicino, F.A., Bonadonna, L., De Fulvio, S., Di Girolamo, I., Gentilini, I., Liberti, R., Mancini, L., Veschetti, E., Volterra, L., Gasbarro, M., Lulli, G., Zanobini, A., Divizia, M., Panà, A., Santi, A.L. (1991). Caratterizzazione dei fanghi di un grande impianto di depurazione di acque reflue domestiche. *Acqua Aria*, (2): 105-111.

Ottaviani, M., De Fulvio, S. (1991). Availability of heavy metals from sewage sludge and its possible impact on regulatory activity in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 665-669.

Ottaviani, M., Santarsiero, A., De Fulvio, S. (1991). Hygienic, technical and legislative aspects of agricultural sewage sludge usage. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 535-543.

Pacchierotti, F., Bassani, B., Leopardi, P., Zijno, A. (1991). Origin of aneuploidy in relation to disturbances of cell-cycle progression. II: Cytogenetic analysis of various parameters in mouse bone marrow cells after colchicine or hydroquinone treatment. *Mutagenesis*, 6 (4): 307-311.

Pace, E., Salmè, G., West, G.B. (1991). Final state interaction in quasi-elastic electron scattering by nuclei and  $\gamma$  scaling. *Phys. Lett. B*, 273: 205-210.

Paci, E., Zappa, M., Paoletti, L., Buiatti, E., Chellini, E., Merler, E. (1991). Further evidence of an excess of risk of pleural malignant mesothelioma in textile workers in Prato (Italy). *Br. J. Cancer*, 64: 377-378.

Pacifici, R., Dondero, F., Giovenco, P., Pichini, S., Zuccaro, P. (1991). A highly sensitive chemiluminescent assay for glyceryl-phosphorylcholine in human seminal plasma. *Clin. Biochem.*, 24: 483-486.

Pacifici, R., Paris, L., Di Carlo, S., Pichini, S., Zuccaro, P. (1991). Immunologic aspects of carbamazepine treatment in epileptic patients. *Epilepsia*, 32 (1): 122-127.

Pagani, E., Quintiliani, M., Saporà, O., Serpietri, A.L. (1991). Influenza delle condizioni di coltura sul contenuto intracellulare di glutazione e sull'effetto letale e mutageno delle radiazioni ionizzanti in cellule V79. In: *V Congresso nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, Enea. (Serie Simposi). p. 279-282.

Paoletti, L., Diociaiuti, M., Falchi, M., Pisani, D., Ziemacki, G. (1991). Quantitative analysis of airborne breathable particles: a comparison between different analytical techniques. *Atmos. Environ.*, 25B (2): 237-242.

Paoletti, L., Donelli, G. (1991). Inquinamento ambientale da amianto. In: *Habitat costruito, inquinamento e salute*. A cura di M. Maroni. Milano, Franco Angeli. (Collana Salute Lavoro). p. 211-219.

Paoletti, L., Falchi, M., Batisti, D., Carrieri, M.P., Petrelli, M.G., Ciallella, C., Donelli, G. (1991). Mineral lung burden of an urban population. *Atmos. Environ.*, 25B (3): 381-385.

Paradisi, S., Arancia, G., Donelli, G. (1991). Principi e possibilità applicative della crioultramicrotomia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 249-263.

Parasassi, T., Saporà, O., Giusti, A.M., De Stasio, G., Ravagnan, G., (1991). Alterations on erythrocyte membrane lipids induced by low doses of ionizing radiation as revealed by 1, 6-diphenyl-1,3,5-hexatriene fluorescence lifetime. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59: 59-69.

Paris, L., Giardina, M., Pacifici, R., Pichini, S., Zuccaro, P., Sideri, G. (1991). Epileptic patients refractory to drug therapy. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 12: 447-451.

Pasquini, P. (1991). Epidemiologia dell'epatite B in Italia. *Oplitali - Riv. Int. Emergenza Sanitaria*, 4 (2): 30-34.

Paulesu, L., Bocci, V., Pessina, G.P., Nicoletti, C., Boccanera, M., Cassone, A. (1991). Interferon induction in rabbits after intraduodenal administration of a phosphorylated glucomannan-protein fraction of the cell wall of *Candida albicans*. *Immunol. Lett.*, 27: 231-236.

Pazzaglia, S., Maione, B., Saporà, O., Tabocchini, M.A. (1991). Impiego di sistemi cellulari in grado di differenziarsi *in vitro* nello studio degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. A cura di M. Quintiliani. Roma, 12-14 ottobre 1989. Roma, ENEA. (Serie Simposi). p. 153-156.

Perrotti, E., La Rosa, G., Maroli, M., Pozio, E. (1991). Electrophoretic studies on the *Phlebotomus species (Diptera: Psychodidae)* from Italy. *Parassitologia*, 33 (Suppl. 1): 463-469.

Peschle, C. (1991). Purificazione delle cellule staminali e dei progenitori emopoietici umani: una nuova frontiera per la ricerca biologica e clinica. In: *I modificatori della risposta biologica*. Presentazione di Leonardo Santi. Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche. p. 115-122.

Petrelli, G. (1991). Tumori cerebrali e pesticidi. In: *Atti del Convegno: Ambiente e malattie del sistema nervoso*. A cura di G. Meco, V. Bonifati. Roma, 30 novembre - 1 dicembre 1990. Edigraf. p. 109-111.

Petrucci, T.C., Di Stasi, A.M.M., Ceccarini, M., Gallo, V. (1991). Post-translational modification of spectrin induced by excitatory amino acids in cultured cerebellar granule cells. *Cytotechnology*, 5: S162-165.

Petrucci, T.C., Macioce, P., Paggi, P. (1991). Axonal transport kinetics and posttranslational modification of synapsin I in mouse retinal ganglion cells. *J. Neurosci.*, 11 (9): 2938-2946.

Petrucci, T.C., Morrow, J.S. (1991). Actin and tubulin binding domains of synapsin Ia and Ib. *Biochemistry*, 30 (2): 413-422.

Pichini, S., Altieri, I., Pacifici, R., Rosa, M., Zuccaro, P. (1991). Elimination of caffeine interference in high performance liquid chromatographic determination of cotinine in human plasma. *J. Chromatogr.*, 568 (1): 267-269.

Pieretti, S., Capasso, A., Di Gianuario, A., Loizzo, A., Sorrentino, L. (1991). The interaction of peripherally and centrally administered dexamethasone and RU 38486 on morphine analgesia in mice. *Gen. Pharmacol.*, 22: 929-933.

Pieretti, S., D'Amore, A., Loizzo, A. (1991). Long-term changes induced by developmental handling on pain threshold: effects of morphine and naloxone. *Behav. Neurosci.*, 105: 215-218.

Pietra, R., Alimonti, A., Gallorini, M., Tanet, G., Caroli, S., Sabbioni, E. (1991). Recent developments of pre-separation procedures for trace elements analysis of biological specimens. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 725-734.

Pietra, Y., Procacci, P.G., Sabatinelli, G., Kumlien, S., Lamizana, L., Rotigliano, G. (1991). Impact de l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine sur le paludisme dans une zone rurale de haute transmission au Burkina Faso. *Bull. Soc. Pathol. Exp.*, 84: 375-385.

Pini, C., Tinghino, R., Sallusto, F., Di Felice, G. (1991). Allergens and atopic disease. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 265-274.

Pini, L.A., Ferretti, C., Trenti, T., Ferrari, A., Sternieri, E. (1991). Effects of long-term treatment with naltrexone on hepatic enzyme activity. *Drug Metab. Drug Interact.*, 9 (2): 161-174.

Pirastu, R., Belli, S., Bruno, C., Comba, P., De Santis, M., Foà, V., Maltoni, C., Masina, A., Reggiani, A. (1991). La mortalità dei produttori di cloruro di vinile in Italia. *Med. Lav.*, 82 (5): 388-423.

Pirastu, R., Belli, S., Cavone, D., Comba, P., De Santis, M., Reggiani, A. (1991). Indagine epidemiologica sulla mortalità per causa degli addetti al cloruro di vinile monomero nello stabilimento di Brindisi. In: *Atti del convegno nazionale su "La tutela della salute nell'industria petrolchimica: il caso del cloruro di vinile"*. A cura di L. Soleo, G. Cancanelli. Brindisi, 29 giugno 1990. Bari, Adriatica Editrice. (Università di Bari. Quaderni di medicina del lavoro, riabilitazione ed igiene ambientale; 21). p. 57-68.

Pirastu, R., Belli, S., Cavone, D., Comba, P., De Santis, M., Reggiani, A. (1991). Indagine epidemiologica relativa ai produttori di cloruro di vinile monomero in Italia. In: *Atti del convegno nazionale su "La tutela della salute nell'industria petrolchimica: il caso del cloruro di vinile"*. A cura di L. Soleo, G. Cancanelli. Brindisi, 29 giugno 1990. Bari, Adriatica Editrice. (Università di Bari. Quaderni di medicina del lavoro, riabilitazione ed igiene ambientale; 21). p. 21-56.

Ponsetto, A., Fiume, L., Forzani, B., Yun Song, S., Busi, C., Mattioli, A., Spinelli, C., Marinelli, M., Smedile, A., Chiaberge, E., Bonino, F., Gervasi, G.B., Rapicetta, M., Verme, G. (1991). Adenine arabinoside monophosphate and acyclovir monophosphate coupled to lactosaminated albumin reduce woodchuck hepatitis virus viremia at doses lower than do the unconjugated drugs. *Hepatology*, 14 (1): 16-24.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1991). Akinesia due to catecholamine depletion in mice is prevented by caffeine. Further evidence for an involvement of adenosinergic system in the control of motility. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43: 280-281.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti De Carolis, A. (1991). Interactions between dopamine D1 and D2 receptors in the model of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced behaviour in rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, 201: 11-16.

Popoli, P., Pèzzola, A., Sagratella, S., Zeng, Y.C., Scotti De Carolis, A. (1991). Cromakalim (BRL 34915) counteracts the epileptiform activity elicited by diltiazem and verapamil in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 104: 907-913.

Pozio, E. (1991). La volpe (*Vulpes vulpes* L.) principale serbatoio della trichinellosi in Italia. *Hystrix*, 3: 175-186.

Pozio, E., La Rosa, G. (1991). Characterization of *Trichinella* isolates. Extrinsic characters as useful tool for the characterization of *Trichinella* isolates. *Helminthologia*, 28: 49-52.

Pozio, E., La Rosa, G., Verster, A. (1991). Identification by isoenzyme patterns of two gene pools of *Trichinella nelsoni* in Africa. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 85 (2): 281-283.

Proietti, M.L., Sagratella, S., Frank, C., Trampus, M., Scotti De Carolis, A. (1991). An *in vitro* study on the hippocampal electrophysiological properties of enkephalinase inhibitors in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 39: 119-121.

Proietti, M.L., Scotti De Carolis, A., Frank, C., Zeng, Y.C., Sagratella, S. (1991). *In vitro* depressant effects of U-54494A, an anticonvulsant related to kappa opioids, in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 30 (6): 637-642.

Puddu, P., Locardi, C., Sestili, P., Varano, F., Petrini, C., Modesti, A., Masuelli, L., Gresser, I., Belardelli, F. (1991). Human immunodeficiency virus (HIV)-infected tumor xenografts as an *in vivo* model for antiviral therapy: role of alpha/beta interferon in restriction of tumor growth in nude mice injected with HIV-infected U937 tumor cells. *J. Virol.*, 65 (5): 2245-2253.

Quaglia, M.G., Bossù, E., Melchiorre, P., Farina, A., Salvatori, A. (1991). Application of fourth-derivative UV-spectrophotometry to pharmaceutical compounds: simultaneous determination of a new synthetic fluoroquinolone and its main impurity. *Il Farmaco*, 46 (7/8): 979-985.

Quaranta, M., Coviello, M., Donadeo, A., Rella, C., Lorusso, V., Micelli, G., Lucarelli, C. (1991). Measurement of the ovarian cancer-associated antigen CA 125 in monitoring tumor burden and response to chemotherapy. *Tumori*, 77: 167-169.

Quinti, I., Palma, C., Guerra, E.C., Gomez, M.J., Mezzaroma, I., Aiuti, F., Cassone, A. (1991). Proliferative and cytotoxic responses to mannoproteins of *Candida albicans* by peripheral blood lymphocytes of HIV-infected subjects. *Clin. Exp. Immunol.*, 85: 485-492.

Rabenjarson, E., Rasoloforaonina, N., Sabatinelli, G., Russo, R., Majori, G. (1991). Résultats d'une enquête parasitologique sur le paludisme menée pendant la saison des pluies 1989-1990 dans diverses régions de Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 45-53.

Ralamboranto, L., Raveloarifera, F., Ranaivoharimina, H., Sabatinelli, G., Romi, R., Russo, R., Majori, G. (1991). Niveaux d'anticorps contre la protéine circumsporozoïtique de *Plasmodium falciparum* des régions sud-ouest, est et des Hautes Terres de Madagascar, en saison des pluies 1990. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 54-62.

Ramiakajato, M., Romi, R., Sabatinelli, G., Severini, C., Pierdominici, G. (1991). Résultats des tests de sensibilité aux insecticides des larves et des adultes d'*Anopheles gambiae* s.l., d'*A. funestus* et de *Culex quinquefasciatus* des Hautes Terres de Madagascar en 1990-91. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 20-27.

Ranghiasi, C., Vecchia, P., Chiotti, E., Angelini, V. (1991). Esempi di intervento in casi di inquinamento elettromagnetico in laboratori di ricerca. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 305-310.

Rapicetta, M., Stroffolini, T., Ngatchu, T., Chionne, P., Ciccaglione, A.R., Lantum, D., Chiaramonte, M. (1991). Age- and sex-related study of HBV-DNA in HBsAg asymptomatic children from an endemic area (Cameroon). *Ann. Trop. Paediatr.*, 11: 325-329.

Rasoanaivo, P., Galeffi, C., De Vicente, Y., Nicoletti, M. (1991). Malagashine and malagashanine, two alkaloids of *Strychnos mostueoides* Leeuwenb. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 22 (1): 32-34.

Rasoanaivo, P., Galeffi, C., Multari, G., Nicoletti, M. (1991). 7-Caffeoylloganin: an iridoid glucoside from *Cassinopsis madagascariensis*. *Planta Med.*, 57: 486-487.

Rasoloforaonina, N., Rabenjarson, E., Sabatinelli, G., Russo, R., Majori, G. (1991). Le paludisme dans la ville d'Antananarivo (Madagascar). *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 77-83.

Raveloarifera, F., Ravoniharimelina, B., Russo, R., Pierdominici, G., Severini, C. (1991). Résultats des enquêtes entomologiques sur le paludisme menées en 1990 sur les Hautes Terres Centrales dans le sud-ouest et l'est de Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 37-44.

Ravoniharimelina, B., Romi, R., Sabatinelli, G. (1991). Etude longitudinale sur les gîtes larvaires d'*Anopheles gambiae* s.l. dans un canton de la province d'Antananarivo (Hautes Terres Centrales de Madagascar). *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 7-19.

Ravoniharimelina, B., Romi, R., Sabatinelli, G. (1991). Résultats préliminaires sur l'emploi en laboratoire des bacilles sporigènes et des prédateurs naturels contre les stades pré-imaginaux des vecteurs de paludisme à Madagascar. *Archives du Centre National de Recherches sur l'Environnement (Madagascar)*, (3): 28-36.

Rioci, M.L., Recchia, S., Martino, P., Orefici, G. (1991). Factors affecting the adherence of *S. epidermidis*. In: *The Staphylococci*. Jeljaszewicz and Ciborowski (Eds). Stuttgart, G. Fisher Verlag. (*Zentralbl. Bakteriol.*, Suppl. 21). p.338-340.

Ridley, R.G., White, J.H., Mc Aleese, S.M., Goman, M., Alano, P., De Vries, E., Kilbey, B.J. (1991). DNA polymerase d: gene sequences from *Plasmodium falciparum* indicate that this enzyme is more highly conserved than DNA polymerase  $\alpha$ . *Nucleic Acids Res.*, 19 (24): 6731-6736.

Rimondi, O., Gambaccini, M., Marziani, M., Candini, G.C., Indovina, P.L., Toti, A., De Guglielmo, E., Calicchia, A. (1991). Il programma DQM e la garanzia della qualità nella mammografia. *Radiol. Med.*, 81: 69-72.

Ripanucci, G., Marconi, A., Ciccarelli, C. (1991). Manutenzione, rimozione e trattamento protettivo di manufatti in amianto-cemento (A/C). *Riv. Inf. Mal. Profess.*, (3): 193-205.

Risica, S. (1991). Human milk: radioactive contamination due to the Chernobyl accident. *Acta Oncol.*, 12 (3): 217-219.

Risk assessment of chemical carcinogens. (1991). Edited by C. Galli, L. Rossi, P. Vineis, G.A. Zapponi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 555-630.

Rosa, S., Fortini, P., Karran, P., Bignami, M., Dogliotti, E. (1991). Processing *in vitro* of an abasic site reacted with methoxyamine: a new assay for the detection of abasic sites formed *in vivo*. *Nucleic Acids Res.*, 19 (20): 5569-5574.

Rosenfeld, P., Gutierrez, Y.A., Martin, A.M., Mallett, H.A., Alleva, E., Levine, S. (1991). Maternal regulation of the adrenocortical response in preweanling rats. *Physiol. Behav.*, 50: 661-671.

Ruggeri, F.M., Greenberg, H.B. (1991). Antibodies to the trypsin cleavage peptide VP8\* neutralize rotavirus by inhibiting binding of virions to target cells in culture. *J. Virol.*, 65 (5): 2211-2219.

Ruggieri, S., Stocchi, F., Baronti, F., Viselli, F., Horowski, R., Lucarelli, C., Agnoli, A. (1991). Antagonist effect of Terguride in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 14 (5): 450-456.

Sabatinelli, G., Blanchy, S., Majori, G., Papakay, M. (1991). Impact de l'utilisation du poisson larvifère *Poecilia reticulata* sur la transmission du paludisme en R.F.I. des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 66 (2): 84-88.

Sabatinelli, G., Romi, R., Blanchy, S. (1991). Niveaux d'anticorps contre la protéine circumsporozoïtique de *Plasmodium falciparum* et leur utilisation en tant qu'indicateurs épidémiologiques de la transmission du paludisme en R.F.I. des Comores. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 66 (4): 179-184.

Sagnelli, E., Felaco, F.M., Rapicetta, M., Stroffolini, T., Petruzzello, A., Annella, T., Chionne, P., Pasquale, G., Filippini, P., Peinetti, P., Aprea, L., Sarrecchia, B., Piccinino, F., Giusti, G. (1991). Interaction between HDV and HBV infection in HBsAg-chronic carriers. *Infection*, 19 (3): 155-158.

Sagratella, S., Proietti, M.L., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1991). Effects of some calcium antagonists and of calcium concentration changes on CA1 paired pulse inhibition in rat hippocampal slices. *Gen. Pharmacol.*, 22 (2): 227-230.

Sagratella, S., Scotti De Carolis, A., Pèzzola, A., Popoli, P. (1991). Behavioural and electroencephalographic interactions between haloperidol and PCP/sigma ligands in the rat. *Psychopharmacology*, 105: 485-491.

Sagratella, S., Zeng, Y.C., Frank, C., Scotti De Carolis, A. (1991). Diversified electrophysiological properties of morphinan drugs in rats. *Gen. Pharmacol.*, 22 (2): 231-236.

Sala, A., Benedetto, A., Elia, G., Pulciani, S., Ciotta, C., Parlanti, E., Santodonato, L., Belardelli, F. (1991). Growth properties, differentiation capacity and oncogene expression in metastatic and non-metastatic Friend leukemia cells variants. *Invasion Metastasis*, 11:192-203.

Salmaso, S., Conti, S., Sasse, H., Second Multicenter Study Group on Drug Users. (1991). Drug use and HIV-1 infection: report from the Second Italian Multicenter Study. *J. AIDS*, 4 (6): 607-613.

Salmaso, S., Giuliani, M., Suligoj, B., Massone, L., Alessi, E., Coppini, M., Guerra, B., Gentili, G., Donofrio, P., Aricò, M. (1991). I pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse come popolazione sentinella per la diffusione dell'HIV-1. Risultati di uno studio pilota. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 126 (9): 393-398.

Santarsiero, A., Soggiu, M.E., Trinca, S. (1991). Rimozione biologica del fosforo in un impianto di depurazione: risultati preliminari. *Ingegneria Ambientale*, 20 (2): 137-139.

Santini, M.T., Cametti, C., Indovina, P.L., Malorni, W., Benassi, M., Gentile, F.P., Castiglione, S., Floridi, A. (1991). Effects of Jonidamine on the membrane electrical properties of Ehrlich ascites tumor cells. *FEBS Lett.*, 291 (2): 169-172.

Santodonato, L., Saporà, O., Jenner, T., O'Neill, P., Fielden, E.M. (1991). Correlazione tra effetto letale, danno sul DNA e struttura chimica di derivati aziridinici del misonidazolo. In: *V Convegno nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR)*. Roma, 12-14 ottobre 1989. A cura di M. Quintiliani. Roma, Enea. (Serie Simposi). p. 445-448.

Sapora, O., Barone, F., Belli, M., Maggi, A., Quintiliani, M., Tabocchini, M.A. (1991). Relationship between cell killing, mutation induction and DNA damage in X-irradiated V79 cells: the influence of oxygen and DMSO. *Int. J. Radiat. Biol.*, 60 (3): 467-482.

Sapora, O., Belli, M., Maione, B., Pazzaglia, S., Tabocchini, M.A. (1991). The influence of genome structural organization on DNA damage and repair in eukaryotic cells exposed to ionizing radiation. In: *The early effects of radiation on DNA*. E.M. Fielden, P. O'Neill (Eds). Berlin-Heidelberg, Springer Verlag. (NATO ASI Series H: Cell biology). Vol. 54, p. 85-101.

Sargiacomo, M., Valtieri, M., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Testa, U., Camagna, A., Peschle, C. (1991). Pure human hematopoietic progenitors: direct inhibitory effect of transforming growth factors- $\beta$ 1 and  $\beta$ 2. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 628: 84-91.

Sasse, H., Salmaso, S., Conti, S., Rezza, G., First Multicentre Study Group. (1991). Sexual lifestyles in injecting drug users in Italy: potential for HIV infection transmission. *Br. J. Addict.*, 86: 1083-1089

Scaccia, M., Marconi, A., Galoppini, P., Di Girolamo, P., Migliaccio, G., Alessi, M. (1991). Risultati sperimentali di uno studio per la rimozione di materiali isolanti costituiti da lane minerali. *G. Ig. Ind.*, 16 (2): 117-125.

Scanga, M., Meli, P., Santagata, P., Patriarca, V., Spagnolo, A. e Gruppo di Lavoro "Progetto Salute". (1991). Pressione arteriosa e altri precursori dei fattori di rischio cardiovascolare nell'infanzia (Studio nell'Area Latina). In: *Iperensione arteriosa in età evolutiva*. 3° Convegno Gruppo di Studio della SIP. Siena, 19-20 aprile 1991. Siena, Università degli Studi - Istituto di Pediatria Sociale e Puericoltura. p. 115-117.

Schinaia, N., Ghirardini, A., Chiarotti, F., Gringeri, A., Mannucci, P.M., Italian Group. (1991). Progression to AIDS among Italian HIV-seropositive haemophiliacs. *AIDS*, 5 (4): 385-391.

Scopetti, F., Orefici, G. (1991). Effect of Imipenen on *S. epidermidis* adherence. In: *The Staphylococci*. Jeljaszewicz and Ciborowski (Eds). Stuttgart, G. Fisher Verlag. (*Zentralbl. Bakteriol.*, Suppl. 21). p. 343-344.

Scotti De Carolis, A., Popoli, P., Pèzzola, A., Sagratella, S. (1991). Differential effects of morphinan drugs on haloperidol-induced catalepsy in rats: a comparative study with an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thé.*, 310 (1/2): 132-141.

Scotti De Carolis, A., Sagratella, S., Frank, C., Trampus, M., Proietti, M.L. (1991). An *in vitro* study on the hippocampal epileptogenic properties of enkephalins and enkephalinase inhibitors in rats. *Gen. Pharmacol.*, 22 (4): 651-657.

Seccareccia, F., Menotti, A., Prati, P.L. (1991). Coronary heart disease prevention: relationship between socio-economic status and knowledge, motivation and behaviour in a free-living male, adult population. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (2): 166-170.

Segatti, M.P., Nisi, G., Grossi, F., Mangiarotti, M., Lucarelli, C. (1991). Rapid and simple high-performance liquid chromatographic determination of tricyclic antidepressants for routine and emergency serum analysis. *J. Chromatogr.*, 536: 319-325.

Senofonte, O., Tomellini, R., Cilia, M., Del Monte Tamba, M.G., Caroli, S. (1991). Low-pressure discharges in atomic emission spectrometry. Preliminary results with an MW-boosted hollow cathode lamp. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 455-461.

Senofonte, O., Tomellini, R., Del Monte Tamba, M.G., Guantero, G., Caroli, S. (1991). Sputtering pattern of some elements in the microwave-coupled hollow cathode emission source. *Can. J. Appl. Spectrosc.*, 36 (5): 114-122.

Settimi, L., Comba, P. (1991). Il rischio cancerogeno connesso all'uso di antiparassitari: recenti acquisizioni delle indagini epidemiologiche. In: *Atti del Seminario interregionale "Antiparassitari e prevenzione"*. Sondrio, 10-11 maggio 1991. A cura di L. Villa, R. Pattarin, G. Viganò, D. Moroni. p. 97-102.

Severini, G., Malaguti Aliberti, L., Di Giovannandrea, R. (1991). Diagnostic aspects of alkaline phosphatase: separation of isoenzymes in normal and pathological human serum by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 563: 147-152.

Sibanda, S., Nyandat, E., Galeffi, C., Nicoletti, M. (1991). The occurrence of hypoxoside and nyasoside in *Hypoxis obtusa* Burch.- complex. *Rev. Latinoamer. Quim.*, 22 (1): 37-38.

Simonato, L., L'Abbé, K.A., Andersen, A., Belli, S., Comba, P., Engholm, G., Ferro, G., Hagmar, L., Langard, S., Lundberg, I., Pirastu, R., Thomas, P., Winkelmann, R., Saracci, R. (1991). A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 159-169.

Siracusano, A., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Riganò, R., Teggi, A., De Rosa, F., Vicari, G. (1991). Detection of antibodies against *Echinococcus granulosus* major antigens and their subunits by immunoblotting. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 85: 239-243.

Spagnolo, A. (1991). Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa in età evolutiva. In: *Ipertensione arteriosa in età evolutiva*. 3° Convegno Gruppo di Studio della SIP. Siena, 19-20 aprile 1991. Siena, Università degli Studi - Istituto di Pediatria Sociale e Puericultura. p. 5-9.

Spagnolo, A. e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. (1991). La sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia. In: *Atti del IV Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Perinatale*. Montecatini, 22-24 aprile 1991. A cura di G.P. Donzelli. Bologna, Monduzzi Editore. Vol. 1, p. 59-65.

Spagnolo, A., Morisi, G., Marano, G., Righetti, G., Maietta, A., Menotti, A. (1991). Serum selenium and precursors of cardiovascular risk factors in adolescents. *Eur. J. Epidemiol.*, 7 (6): 654-657.

Spagnolo, A., Scanga, M., Meli, P. (1991). Problematiche metodologiche inerenti l'uniformità della sorveglianza e della registrazione delle M.C. *L'informatore ASMAC*, 3: 14-15.

Stammati, A., De Angelis, I., Zucco, F. (1991). Three different cellular systems for furazolidone toxicity studies. *Acta Vet. Scand.*, 87 (Suppl.): 454-457.

Stammati, A., Zucco, F. (1991). Characteristics of three cell lines and their applicability to the toxicological investigations of furazolidone. In: *"In vitro" toxicological studies and real time analysis in food. FLAIR concerted action n. 8. Proceedings of the Workshop held in Berlin, March 8-9, 1991.* L.A.P., Hoogenboom, N.J.G., Broex (Eds). Berlin, Rikilt-DLO. p. 19-22.

Steinkülher, C., Saporà, O., Carri, M.T., Nagel, W., Marcocci, L., Ciriolo, M.R., Weser, U., Rotilio, G. (1991). Increase of Cu, Zn-superoxide dismutase activity during differentiation of human K562 cells involves activation by copper of a constantly expressed copper-deficient protein. *J. Biol. Chem.*, 266 (36): 24580-24587.

Stocchi, F., Ruggieri, S., Bramante, L., Monge, A., Viselli, F., Lucarelli, C., Agnoli, A. (1991). Subcutaneous continuous infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: apomorphine and lisuride. In: *International Berlin workshop on Parkinson's disease. How to proceed today in treatment. From basic research and early diagnostic to long-term treatment.* Berlin, January 30 - February 1, 1991. U.K. Rinne, T. Nagatsu, R. Horowski (Eds). Bussum (The Netherlands), Medicon Europe B.V., p. 296-306.

Stocchi, F., Ruggieri, S., De Pandis, F., Lucarelli, C., Agnoli, A. (1991). Intraejunal infusion of L-Dopa methylester. In: *Parkinson's disease and extrapyramidal disorders. Pathophysiology and treatment.* Proceedings of the European Conference. Rome, July 10-14, 1990. A. Agnoli, G. Fabbrini, F. Stocchi (Eds). Roma, John Libbey CIC. p. 287-290.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Craxì, A., Franco, E., Rapicetta, M., Trivello, R., De Mattia, D., Mura, I., Giammanco, A., Rigo, G., Scarpa, B. (1991). Baseline sero-epidemiology of hepatitis B virus infection in children and in teenagers in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J. Infect.*, 22: 191-199.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Franco, E., Rapicetta, M., De Mattia, D., Mura, I., Trivello, R., Giammanco, A., Rigo, G., Scarpa, B. (1991). Baseline seroepidemiology of hepatitis A virus infection among children and teenagers in Italy. *Infection*, 19 (2): 97-100.

Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Ngatchu, T., Rapicetta, M., Sarrecchia, B., Chionne, P., Lantum, D., Naccarato, R. (1991). A high degree of exposure to hepatitis A virus infection in urban children in Cameroon. *Microbiologica*, 14: 199-203.

Suligoj, B., Giuliani, M., Greco, D. (1991). La trasmissione sessuale dell'HIV-1 negli anziani. *G. Ital. AIDS*, 2: 123-124.

Superti, F., Donelli, G. (1991). Gangliosides as binding sites in SA-11 rotavirus infection of LLC-MK2 cells. *J. Gen. Virol.*, 72: 2467-2474.

Superti, F., Marchetti, M., Seganti, L., Conte, M.P., Orsi, N. (1991). Human serum non-antibody inhibitors towards SA-11 rotavirus hemagglutination. *Microbiologica*, 14: 25-30.

Superti, F., Tinari, A., Baldassarri, L., Donelli, G. (1991). HT-29 cells: a new substrate for rotavirus growth. *Arch. Virol.*, 116: 159-173.

Tabet, E., Tenenbaum, A. (1991). Nuclear effects in the collapsing lattice model for deuterated palladium: new results. In: *Anomalous nuclear effects in deuterium/solid systems*. Provo, Utah 1990. S.E. Jones, F. Scaramuzzi, D. Worledge (Eds). New York, American Institute of Physics. (AIP Conference Proceedings, 228). p. 867-883.

Taliani, G., Rapicetta, M., Francisci, T., Xiang, J., Sarrecchia, B., De Bac, C., Stagni, G. (1991). Correlation of preS antigens and clinical status during chronic hepatitis B virus infection. *Med. Microbiol. Immunol.*, 180: 239-248.

Tamburrini, E., De Luca, A., Ventura, G., Maiuro, G., Siracusano, A., Ortona, E., Antinori, A. (1991). Macrofagi di soggetti adulti sani rilasciano TNF-alpha dopo esposizione a *Pneumocystis carinii* di origine murina. Studio preliminare. *Medicina*, 10: 393-394.

Tamburrini, E., De Luca, A., Ventura, G., Maiuro, G., Siracusano, A., Ortona, E., Antinori, A. (1991). *Pneumocystis carinii* stimulates *in vitro* production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by human macrophages. *Med. Microbiol. Immunol.*, 180: 15-20.

Taroni, F., Venturi, S., Laghi, F., Moro, M.L. (1991). Nuovi approcci per la stima dei costi associati alle infezioni ospedaliere. *Quad. Tecn. Gest. Osped.*, 1 (4): 227-233.

Taruscio, D., Malchiodi Albedi, F., Bagnato, R., Pauluzzi, S., Francisci, D., Cavaliere, A., Donelli, G. (1991). Increased reactivity of laminin in the basement membranes of capillary walls in AIDS brain cortex. *Acta Neuropathol.*, 81: 552-556.

Tassi, C., Pozio, E., Pelliccia, D., Bruschi, F. (1991). Evaluation of some immunological parameters in trichinellosis patients with periorbital oedema. *Clin. Chem. Enzymol. Commun.*, 4: 1-7.

Tavares, O.A.P., Terranova, M.L., Casano, L., D'Angelo, A., Moricciani, D., Schaerf, C., Babusci, D., Girolami, B., Martins, J.B., Moreira, E.L., Vieira, J.L. (1991). Fission of complex nuclei induced by 52-MeV monochromatic and polarized photons. *Phys. Rev. C*, 44 (4): 1683-1686.

Testa, U., Kühn, L., Petrini, M., Quaranta, M.T., Pelosi, E., Peschle, C. (1991). Differential regulation of iron regulatory element-binding protein(s) in cell extracts of activated lymphocytes versus monocytes-macrophages. *J. Biol. Chem.*, 266 (21): 13925-13930.

Testa, U., Petrini, M., Quaranta, M.T., Pelosi, E., Kühn, L., Peschle, C. (1991). Differential regulation of iron-responsive element-binding protein in activated lymphocytes versus monocytes-macrophages. In: *Current studies in hematology and blood transfusion*. A. Hässing, P. Lundsgaard-Hansen (Eds). Basel (Switzerland) Karger. Vol. 58, p. 158-163.

Testai, E., Keizer, J., Pacifici, G.M., Vitozzi, L. (1991). Chloroform bioactivation by microsomes from colonic and ileal mucosa of rat and man. *Toxicol. Lett.*, 57: 19-27.

Tinelli, A., Catena, G. (1991). Il rilievo aerofotografico nella pianificazione ambientale e nella gestione forestale di ambienti naturali protetti. *Linea Ecologica*, 23 (3): 22-26.

Tollis, M., Dietzschold, B., Buonavoglia, C., Koprowsky, H. (1991). Immunization of monkeys with rabies ribonucleoprotein (RNP) confers protective immunity against rabies. *Vaccine*, 2: 134-136.

Torosantucci, A., Gomez, M.J., Bromuro, C., Casalnuovo, I., Cassone, A. (1991). Biochemical and antigenic characterization of mannoprotein constituents released from yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 29: 361-372.

Tosato, M.L. (1991). A strategy for ranking chemical hazards. An update. In: *QSAR: Rational approaches to the design of bioactive compounds*. C. Silipo and A. Vitoria (Eds). Amsterdam, Elsevier. (Pharmaco-chemistry Library, 16), p. 501-504.

Tosato, M.L., Chiorboli, C., Eriksson, L., Jonsson, J. (1991). Multivariate modelling of the rate constant of the gas-phase reaction of haloalkanes with the hydroxyl radical. *Sci. Total Environ.*, 109/110: 307-325.

Tosti-Croce, C., Lucarelli, C., Betto, P., Floridi, A., Rinaldi, R., Salvati, A., Taggi, F., Siarra, F. (1991). Plasma catecholamine responses during a personalized physical stress as a dynamic characterization of essential hypertension. *Physiol. Behav.*, 49: 685-690.

Toti, L., Croci, L., De Medici, D., Gizzarelli, S., Di Pasquale, M., Orefice, L., Stazi, A. (1991). Evaluation of Yasumoto test for the determination of DSP toxin in shellfish. In: *Actes du colloque sur les biotoxines marines. Proceedings of the Symposium on marine biotoxins*. Paris, January 30-31, 1991. Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires, CNEVA. p. 107-110.

Valero, F., Mura, M.C. (1991). Day-time and night-time concentrations of airborne iron particles in the atmosphere of Madrid. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 281-287.

Valtieri, M., Boccoli, G., Testa, U., Barletta, C., Peschle, C. (1991). Two-step differentiation of AML-193 leukemic line: terminal maturation is induced by positive interaction of retinoic acid with granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and vitamin D3 with monocyte CSF. *Blood*, 77 (8): 1804-1812.

Valtieri, M., Gabbianelli, M., Peschle, C. (1991). La cellula staminale/progenitrice normale, mielodisplastica e leucemica. In: *Sindromi mielodisplastiche*. Pavia, EMP Edizioni Medico Scientifiche. (Progressi in Ematologia Clinica). Vol. 10, p. 49-56.

Valtieri, M., Venturelli, D., Caré, A., Fossati, C., Pelosi, E., Labbaye, C., Mattia, G., Gewirtz, A.M., Calabretta, B., Peschle, C. (1991). Antisense *myb* inhibition of purified erythroid progenitors in development and differentiation is linked to cycling activity and expression of DNA polymerase  $\alpha$ . *Blood*, 77 (6): 1181-1190.

Vetruccio, T., Comba, P., Savelli, D., Belli, S., Magnani, C. (1991). Sorveglianza epidemiologica del mesotelioma pleurico in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2): 319-324.

Vighi, M., Beretta, G.P., Francani, V., Funari, E., Nurizzu, C., Previtali, F., Zanin, G. (1991). Il problema della contaminazione da atrazina delle acque sotterranee: un approccio multidisciplinare. *Ing. Ambient.*, 20 (9): 494-510.

Viora, M., Luzzati, A.L. (1991). Human monoclonal antibodies: current status of research. *EOS - J. Immunol. Immunopharmacol.*, 11 (4): 152-157.

Visca, P., Filetici, E., Anastasio, M.P., Vetrani, C., Fantasia, M., Orsi, N. (1991). Siderophore production by *Salmonella* species isolated from different sources. *FEMS Microbiol. Lett.*, 79: 225-231.

Vitale, A.F., Visalberghi, E., De Lillo, C. (1991). Responses to a snake model in captive crab-eating macaques (*Macaca fascicularis*) and captive tufted capuchins (*Cebus apella*). *Int. J. Primatol.*, 12 (3): 277-286.

Vittozzi, L. (1991). Salute ed inquinamento ambientale dell'aria. *Condizionamento dell'aria, riscaldamento e refrigerazione*, 35 (7): 943-949.

Vittozzi, L., De Angelis, G. (1991). A critical review of comparative acute toxicity data on freshwater fish. *Aquatic Toxicol.*, 19: 167-204.

Vittozzi, L., Testai, E., De Biasi, A. (1991). Multiple bioactivation of chloroform: a comparison between man and experimental animals. In: *Biological reactive intermediates IV. Molecular and cellular effects and their impact on human health*. C.M. Witmer, R.R. Snyder, D.J. Jollow, G.F. Kalf, J.J., Kocsis, I.G. Sipes (Eds). (Adv. Exp. Med. Biol.). New York, London, Plenum Press. Vol. 283, p. 665-667.

Volterra, L. (1991). Rapporti tra eutrofizzazione e microbiologia marina. *Gente, Salute, Ambiente*, 2 (2): 20-21.

Volterra, L., Bruno, M. (1991). Il problema delle mucillagini. *Collana Ingegneria Ambientale, Quaderno N. 4* Luglio 1991, C. Lotti ed Associati, Società di Ingegneria S.p.A. (Roma). p.3-23.

Volterra, L., Guccci, P.M.B., Bruno, M. (1991). Marine phycotoxins detection in Italy. In: *Actes du colloque sur les biotoxines marines. Proceedings of symposium on marine biotoxins*. Paris, 30-31 Janvier 1991. J.M. Freymy (Ed). Maisons-Alfort (France), Centre National d'Études Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA). p. 203-209.

Wirz, M., Schinaia, N., Gentili, G., Collotti, C., Vicari, G. (1991). Infezioni da HIV trasmissibili con sangue ed emoderivati: epidemiologia e prevenzione. *Ligand Q.*, 10 (5): 627-635.

Yan, C.C., Masella, R., Sun, Y., Cantafora, A. (1991). Transport and function of taurine in mammalian cells and tissues. *Acta Toxicol. Ther.*, 12: 277-298.

Zaccarelli, M., Salmaso, S., Declich, S., Benedetti, P., Bellomi, G., Bellocco, R., Greco, D. (1991). Malattie opportunistiche nei casi di AIDS in Italia. *Fed. Med.*, 44 (1): 45-51.

Zaccarelli, M., Salmaso, S., Urciuoli, R., Greco, D. (1991). Indagine sui casi italiani di AIDS con fattore di rischio indeterminato. *G. Ital. AIDS*, 2 (1): 38-42.

Zaccarelli, M., Serraino, D., Salmaso, S., Tirelli, U., Franceschi, S., Greco, D. (1991). Non-Hodgkin's lymphoma among homosexual men and intravenous drug users with AIDS in Italy. *AIDS*, 5 (9): 1142-1143.

Zappavigna, V., Renucci, A., Izpisua-Belmonte, J.C., Urier, G., Peschle, C., Duboule, D. (1991). *HOX4* genes encode transcription factors with potential auto- and cross-regulatory capacities. *EMBO J.*, 10 (13): 4177-4187.

Zapponi, G.A. (1991). Preface. In: Risk assessment of chemical carcinogens. Edited by C. Galli, L. Rossi, P. Vineis, G.A. Zapponi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (4): 555-558.

Zapponi, G.A., Bucchi, A.R., Marsili, G., Vollono, C. (1991). TCDD: comportamento, destino ed impatto ambientale. In: *Ambiente e salute: esperienza e ruolo dell'igienista*. 34° Congresso nazionale della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica. Roma, 16-19 aprile 1991. Contributi scientifici. Roma, Italsanità. p. 159-163.

Zapponi, G.A., Stacchini, A. (1991). L'albero, sorgente di vita. In: Speciale FAO: l'albero fonte di vita 1980-90: com'è cambiata l'agricoltura italiana. *Agricoltura*, 38 (224): 56-60.

Zarlenga, D.S., Al-Yaman, F., Minchella, D.J., La Rosa, G. (1991). A repetitive DNA probe specific for a North American sylvatic genotype of *Trichinella*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 48: 131-138.

Zavattiero, E., Musmeci, L., Castagnoli, O., Alimonti, A., Caroli, S. (1991). Use of incinerator slags as road-bed and heavy metals release. *Acta Chim. Hung.*, 128 (4/5): 519-526.

Zuccaro, P., Altieri, I., Betto, P., Pacifici, R., Ricciarello, G., Pini, L.A., Sternieri, E., Pichini, S. (1991). Determination of naltrexone and 6B-naltrexol in plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric detection. *J. Chromatogr.*, 567: 485-490.

Zuccaro, P., Guandalini, S., Pacifici, R., Pichini, S., Di Martino, L., Guiducci, M., Giuliano, M., Di Tullio, M.T., Pettoello Mantovani, M. (1991). Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ther. Drug Monit.*, 13: 37-41.

Zuccaro, P., Pacifici, R., Altieri, I., Pichini, S., Paris, L., Biondi, M., Caredda, M., Brugnoli, R., Pancheri, P. (1991). Therapeutic monitoring of tricyclic antidepressants. Part. I: compliance and analytical issues. *New Trends Exp. Clin. Psychiatr.*, 7 (1): 37-47.

Zupi, G., Citro, G., Cucco, C., Molinari, A., Calcabrini, A., Marangolo, M., Arancia, G. (1991). Effects of the association of adriamycin with the polar solvent N-methylformamide on human melanoma cultured cells. *Cytotechnology*, 5: S30-31.

*Indice degli autori*

Abballe, F. ....	306
Accardi, L. ....	311
Aceto, M.D. ....	314
Adone, R. ....	285
Affabris, E. ....	288, 289, 299, 300, 319
Afferri, C. ....	304
Agatensi, L. ....	285
Agnoli, A. ....	307, 329, 333
Agresti, C. ....	285, 315
Aiuti, F. ....	286, 327
Al-Yaman, F. ....	338
Alacevic, M. ....	308
Alano, P. ....	285, 329
Albertini, R. ....	289
Alessi, E. ....	330
Alessi, M. ....	331
Alfani, E. ....	310
Alfarone, G. ....	314
Alimenti, R. ....	297
Alimonti, A. ....	285, 294, 296, 300, 302, 326, 338
Alimonti, S. ....	299
Allen, S.G. ....	285
Alleva, E. ....	285, 293, 315, 316, 317, 318, 329
Alliquant, B. ....	285
Aloe, L. ....	285
Aloise, V. ....	307
Aloisi, F. ....	285, 286, 309, 315
Altieri, I. ....	326, 338
Alvaro, D. ....	286
Amendola, F. ....	302
Amenta, F. ....	286, 295, 323
Amici, C. ....	287
Amici, M. ....	322
Amicosante, G. ....	306
Anastasio, M.P. ....	305, 306, 336
Andersen, A. ....	332
Andreoli, C. ....	291
Andreoli, T. ....	286
Angelico, M. ....	286
Angelini, V. ....	328
Anghinolfi, M. ....	320
Annella, T. ....	330
Antinori, A. ....	334

Antonacci, M.D. ....	320
Antonelli, G. ....	287
Antonelli, M. ....	286
Antonini, R. ....	306
Apra, L. ....	330
Arancia, G. ....	286, 304, 322, 325, 338
Arata, P. ....	311
Aravanis, C. ....	321
Arcamone, G.P. ....	302
Arcese, W. ....	310
Argiolas, L. ....	303
Aricò, M. ....	330
ATS-RF2 Research Group of the Italian National Research Council .....	315
Attard Barbini, D. ....	293, 304, 317
Atzeni, C. ....	291
Aulicino, F.A. ....	286, 324
Aureli, P. ....	305
Ausiello, C.M. ....	287, 296
Ausili, A. ....	304
Avico, U. ....	287, 317
Babusci, D. ....	287, 319, 320, 335
Bacchiocchi, I. ....	305, 321
Baglioni, C. ....	310
Bagnato, R. ....	334
Baiocchi, M. ....	301
Baldassarri, L. ....	287, 334
Baldereschi, M. ....	323
Baldini, M. ....	292
Balducci, M. ....	323
Ballanti, P. ....	300, 311, 320
Baralle, F.E. ....	306
Barbara, L. ....	307
Barbaro, V. ....	287, 288
Barbato, M. ....	317
Barca, S. ....	297, 298
Barchielli, A. ....	288
Bargossi, A.M. ....	313
Barile, A. ....	287
Bariletto, G. ....	317
Barilli, M. ....	307
Barletta, C. ....	336
Barone, F. ....	331

Baroni, A. ....	295
Baroni, M. ....	301
Baronti, F. ....	329
Barrat, J. ....	315
Bartolini, P. ....	287, 288
Bartolotta, A. ....	300, 305
Bartolozzi, D. ....	323
Bascelli, A. ....	304
Bassani, B. ....	324
Basti, F. ....	287
Bastone, A. ....	308
Batisti, D. ....	325
Battaglia, F. ....	310
Battisti, S. ....	288
Battistini, A. ....	288, 289, 299, 300, 319
Baule, G.M. ....	323
Bean, W.J. ....	312
Beccaloni, E. ....	296, 300, 301
Bedini, R. ....	293, 300
Belardelli, F. ....	289, 299, 304, 310, 313, 316, 327, 330
Bellamy, A.R. ....	303
Belli, A. ....	296
Belli, M. ....	289, 290, 331
Belli, S. ....	326, 332, 336
Belliardo, F. ....	290
Bellini, T. ....	301
Bellisai, M.S. ....	294
Bellocco, R. ....	337
Bellomi, G. ....	337
Bellomo, G. ....	318
Bellomonte, G. ....	290, 307
Ben Rachid, M.S. ....	312
Ben Said, M. ....	312
Ben-Ismaïl, R. ....	312
Benassai, S. ....	290
Benassi, M. ....	330
Benedetti, P. ....	296, 337
Benedetto, A. ....	330
Benhar, O. ....	290, 291
Benigni, R. ....	291
Beretta, A. ....	313
Beretta, G.P. ....	336
Bernhardt, J.H. ....	285

Bernheim, M. ....	298
Berrini, A. ....	316
Bertasi, S. ....	286
Bertin, T. ....	297, 298
Bettini, S. ....	291, 292, 319
Betto, P. ....	292, 299, 316, 335, 338
Bevilacqua, R.L. ....	285
Bhat, P.N. ....	312
Bianchi, N. ....	320
Bianchi, V. ....	286, 298
Bianco, R. ....	290
Bianco, S. ....	287
Bigi, S. ....	285
Bignami, G. ....	292, 315
Bignami, M. ....	292, 329
Biondi, M. ....	338
Biondi, P.A. ....	392, 316
Biondo, L. ....	305
Bishop, D.H.L. ....	311
Bisso, G.M. ....	292
Blackburn, H. ....	321
Blanchy, S. ....	329
Blancou, J. ....	315
Blotta, I. ....	295
Bocca, A. ....	321
Boccacci Mariani, M. ....	292
Boccanera, M. ....	325
Bocci, V. ....	325
Boccoli, G. ....	336
Bochicchio, F. ....	290, 294
Boero, R. ....	295
Bolis, G.B. ....	300
Bolletta, G. ....	305, 321
Bonadonna, L. ....	292, 314, 324
Bonanni, L. ....	321
Bondatti, F. ....	300, 320
Boniglia, C. ....	290
Bonincontro, A. ....	313
Bonino, F. ....	326
Bonucci, E. ....	300, 311, 320
Bordi, F. ....	304
Borghi, P. ....	304
Borgia, C. ....	292

Borgia, M.C.	292
Borio, R.	294
Borromeo, V.	316
Borzoni, F.	293
Bossù, E.	306, 327
Botré, C.	302
Bottoni, P.	308, 309
Bowman, E.R.	314
Bozzi, A.	293, 295
Bracci, L.	301
Bramante, L.	333
Brambilla Pisoni, I.	311
Brambilla, G.	292
Brattsand, G.	313
Brega, A.	293
Briancesco, R.	292
Brizioli, R.N.	293, 314
Bromuro, C.	335
Bronzetti, E.	286, 295
Brugnioli, R.	338
Bruno, C.	293, 300, 326
Bruno, M.	293, 314, 321, 337
Bruscaglioni, P.	307
Bruschi, F.	335
Bucchi, A.R.	319, 338
Bucci, D.	321
Budkowska, A.	310
Buiatti, E.	324
Bulgarini, D.	288, 289, 299, 322
Buonavoglia, C.	305, 335
Buongiorno, A.	310
Burattini, M.G.	302
Busi, C.	326
Buttò, S.	313
Cabiddu, G.F.	323
Cacciapuoti, B.	293
Caciolli, S.	323
Cadario, A.	295
Caiaffa, M.F.	317
Caiazza, S.	288, 293, 300
Calabretta, B.	336
Calamandrei, G.	285, 293
Calcabrini, A.	304, 322, 338

Calicchia, A. ....	293, 294, 329
Caligara, F. ....	311
Camagna, A. ....	331
Cametti, C. ....	293, 304, 313, 330
Cammarata, P. ....	322
Camoni, I. ....	293, 304, 308
Campa, P.P. ....	316
Campanella, E. ....	318
Campitelli, L. ....	305
Campos Venuti, G. ....	290, 294, 295
Canavese, C. ....	295
Candini, G.C. ....	329
Canese, R. ....	295, 314
Cantafora, A. ....	286, 295, 311, 317, 319, 337
Cantarini, C. ....	310
Canuzzi, P. ....	286
Capaccioli, L. ....	323
Caparaso, N. ....	297
Capasso, A. ....	295, 326
Capitani, G.P. ....	298
Capocaccia, L. ....	286
Capocaccia, R. ....	288
Capogni, M. ....	287
Caporali, M.G. ....	286, 295, 323, 327
Cappella, M.G. ....	314
Caprari, P. ....	295, 307
Caprilli, F. ....	300
Caprioli, A. ....	295, 306, 310
Capurso, A. ....	310
Cardarelli, M. ....	303
Cardelli, M. ....	319
Cardelli, R. ....	295
Cardi, E. ....	317
Caré, A. ....	322, 336
Caredda, M. ....	338
Carere, A. ....	301
Caretta, D. ....	318
Caretta, Q. ....	296
Carlino, E. ....	314
Carlino, G. ....	310
Carnaud, C. ....	313
Caroli, S. ....	285, 294, 296, 300, 302, 326, 332, 338
Carrarsi, L. ....	307

Carratù, B. ....	290
Carrì, M.T. ....	333
Carrieri, M.P. ....	325
Carruba, G. ....	296
Carta, A. ....	302
Casaccia, R. ....	287
Casalinuovo, I. ....	335
Casano, L. ....	287, 319, 335
Casciani, C.U. ....	287
Caserta, M. ....	298
Cassese, M. ....	298
Cassone, A. ....	285, 287, 296, 317, 327, 335
Castagnoli, O. ....	338
Castellani Pastoris, M. ....	296, 311
Castello, M.A. ....	299
Castiglione, S. ....	330
Castiglioni, A. ....	311
Castrogiovanni, P. ....	287
Castrucci, M.R. ....	305
Catarci, T. ....	307
Catarinella, A. ....	298
Catena, G. ....	297, 335
Catizone, P. ....	308
Caugant, D.A. ....	320
Cavaliere, A. ....	334
Cavalieri, F. ....	305
Cavina, G. ....	297
Cavone, D. ....	326
Ceccarini, M. ....	304, 309, 325
Ceddia, T. ....	285
Cellerini, C. ....	288
Cenciarelli, C. ....	297, 298
Cera, F. ....	289
Cerbo, R. ....	307
Cerquetti, M. ....	287
Cerruti, G. ....	286
Cesolini, A. ....	315
Chebath, J. ....	299, 300
Chellini, E. ....	324
Cherubini, R. ....	289
Chiaberge, E. ....	326
Chiandotto, V. ....	302
Chiappe, F. ....	302

Chiappe, S. ....	302
Chiaromonte, M. ....	297, 298, 328, 333, 334
Chiarotti, F. ....	296, 298, 301, 307, 316, 323, 331
Chiavarelli, M. ....	298, 317
Chiavarelli, R. ....	298, 317
Chicca, S. ....	320
Chifundera, K. ....	298
Chinitz, L. ....	298
Chionne, P. ....	297, 298, 328, 330, 334
Chiorboli, C. ....	335
Chiotti, E. ....	328
Chirico, M. ....	311
Chistolini, P. ....	288, 293, 300
Ciallella, C. ....	325
Cianfriglia, C. ....	298
Cianfriglia, M. ....	297, 298
Ciaralli, F. ....	293, 318, 322
Ciaralli, L. ....	301, 311
Ciccaglione, A.R. ....	298, 328
Ciccarelli, C. ....	318, 329
Cicero, A.M. ....	311
Ciceroni, L. ....	293
Cignitti, M. ....	298
Cignini, P.L. ....	312
Cilia, M. ....	332
Cima, E. ....	287
Cingi, M.R. ....	298
Cinosi, V. ....	310
Ciofetta, G. ....	299
Ciofi Degli Atti, C. ....	298, 299
Ciolfi, L. ....	323
Ciolfi, V. ....	299
Ciotta, C. ....	330
Cipri, A. ....	305
Ciranni Signoretti, E. ....	292, 299
Ciriaco, E. ....	286, 295
Ciriolo, M.R. ....	333
Citro, G. ....	302, 338
Citti, G. ....	322
Citti, P. ....	294
Ciuchini, F. ....	285
Ciufolini, M.G. ....	299, 323
Civitareale, C. ....	322

Clementi, M. ....	310
Clementi, S. ....	301
Clerico, A. ....	299
Coccia, E.M. ....	288, 289, 299, 300, 319
Cocco, G. ....	314
Codini, M. ....	299, 300
Coen, G. ....	300, 320
Cohen, B. ....	300
Cohen, J. ....	303
Colangelo, P. ....	293, 300
Colarizi, P. ....	302
Colizzi, V. ....	300
Collotti, C. ....	310, 337
Colman, D.R. ....	285
Comba, P. ....	300, 304, 326, 332, 337.
Compagnone, A. ....	302
Cona, A. ....	300
Condò, S.C. ....	307
Confaloni, A. ....	303
Congiu, M.E. ....	320
Congiu, P. ....	323
Coni, E. ....	296, 300
Coninckx, F. ....	300
Conte, M.P. ....	334
Conti, C. ....	305
Conti, G. ....	301
Conti, L. ....	301, 304
Conti, S. ....	297, 300, 330, 331
Contini, P.P. ....	323
Coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite .....	332
Coppola, R. ....	297
Coppini, M. ....	330
Corchia, C. ....	302
Corona, R. ....	300, 321
Corradetti, E. ....	321
Corvisiero, P. ....	320
Costa, E. ....	320
Costantini, S. ....	295, 300, 301, 311, 320
Cotichini, R. ....	317
Cotta Ramusino, M. ....	291, 298
Coviello, M. ....	327
Crateri, P. ....	286, 293, 322

Craxi, A. ....	297, 333
Crebelli, R. ....	291, 301, 308
Crema, A. ....	301
Crescenzi, V. ....	314
Cristallini, E. ....	300
Croci, L. ....	301, 336
Croppo, G.P. ....	312
Cruciani, G. ....	301
Crump, P. W. ....	314
Cucco, C. ....	338
Cunazza, M. ....	295
Currier, S.J. ....	297
Curti, C. ....	323
Curti, L. ....	317
Cusi, M.G. ....	301
D'Amore, A. ....	301, 326
D'Agostino, G. ....	314
D'Amicone, M. ....	295
D'Angelo, A. ....	287, 319, 320, 335
D'Ascenzi, S. ....	314
D'Urso, D. ....	285, 315
D'Urso, R. ....	307
Dal Degan, B. ....	286
Dallapiccola, B. ....	298
Dalocchio, F. ....	301
Danel, J.F. ....	298
Daniele, C. ....	288
Daniello, L. ....	287
De Acetis, L. ....	285, 315
De Angelis, L. ....	302
De Angelis, G. ....	337
De Angelis, I. ....	286, 298, 333
De Bac, C. ....	334
De Bernardis, F. ....	285, 296
De Biase, L. ....	316
De Biasi, A. ....	337
De Blasi, R.A. ....	302, 307
De Donno, D. ....	308
De Felip, E. ....	302
De Filippis, P. ....	286
De Fulvio S. ....	324
De Giacomi, G.V. ....	313
De Guglielmo, E. ....	329

De Lillo, C. ....	336
De Luca, A. ....	334
De Luca, T. ....	302
De Marinis, F. ....	305
De Martino, A. ....	317
De Martino, C. ....	302
De Mattia, D. ....	302, 333
De Medici, D. ....	301, 336
De Merulis, G. ....	304
De Nardo, D. ....	296
De Pandis, F. ....	333
De Rosa, F. ....	332
De Sanctis, E. ....	298, 320
De Santis, A. ....	286
De Santis, C. ....	313
De Santis, M. ....	326
De Sena, C. ....	299
De Stasio, G. ....	311, 325
De Vries, E. ....	329
De Vicente, Y. ....	298, 328
De Vincenzi, M. ....	302, 303
De Vonderweid, U. ....	302
Del Basso, P. ....	298, 317
Del Giudice, P. ....	302
Del Monte Tamba, M.G. ....	332
Declich, S. ....	337
Delfini, C. ....	310
Delfino, A.M. ....	302
Delia, S. ....	296
Dell'Utri, A. ....	287, 317
Delle Femmine, P. ....	296
DELPHI Collaboration ....	302, 303
Denaro, M. ....	318, 322
Dessì, M.R. ....	302, 303
Dharakul, T. ....	303
Di Biase, A. ....	303
Di Bitonto, G. ....	302
Di Carlo, S. ....	324
Di Domenico, A. ....	302, 315, 321
Di Fava, R. ....	292
Di Felice, G. ....	304, 317, 326
Di Giannuario, A. ....	295, 326
Di Giovannandrea, R. ....	332

Di Girolamo, I. ....	314, 324
Di Girolamo, P. ....	331
Di Martino, L. ....	338
Di Marzio, P. ....	304, 310
Di Muccio, A. ....	294, 304
Di Paola, M. ....	304
Di Pasquale, M. ....	302, 336
Di Stasi, A.M.M. ....	304, 309, 325
Di Stefano, D. ....	322
Di Tullio, M.T. ....	338
Di Vito, M. ....	293
Distretto Sezze controllo comunitario (Di.S.Co.) ...	310, 311
Didato, M.A. ....	302
Dietzschold, B. ....	335
Diociaiuti, M. ....	304, 324
Divizia, M. ....	324
Dobici, F. ....	293
Dogliotti, E. ....	305, 329
Dojmi Di Delupis, G. ....	322
Doldo, A. ....	306
Dominici, R. ....	317
Dominici, S. ....	305
Dommarco, R. ....	304
Dominici, C. ....	285
Donadeo, A. ....	327
Donatelli, I. ....	305, 312
Donati, G. ....	314
Donati, L. ....	308
Dondero, F. ....	324
Donelli, G. ....	286, 287, 293, 295, 307, 310, 318, 324, 325, 334
Donofrio, P. ....	330
Dontas, A. ....	321
Draisci, R. ....	305
Driscoll, C.M.H. ....	285
Duboule, D. ....	337
Dupuis, M.L. ....	297, 318
Duranti, G. ....	305
Dwivedi, P. ....	312
Egidi, V. ....	305
Eid, P. ....	313
Elia, G. ....	330
Engholm, G. ....	332

Equestre, M. ....	305
ERICA Research Group .....	305
Eriksson, L. ....	335
Fabbri, D. ....	287
Fabbri, F.L. ....	287
Fabbrini, R. ....	294
Fabi, F. ....	298, 317
Fabozzi, G. ....	301
Fabrizi, F.R. ....	305
Fabrocini, A. ....	291
Falaschi, P. ....	307
Falbo, V. ....	295
Falchi, M. ....	305, 322, 324, 325
Fantasia, M. ....	305, 306, 336
Fantoni, S. ....	291
Farchi, G. ....	290
Farina, A. ....	306, 327
Farina, C. ....	306
Farinaro, E. ....	315
Fattorini, L. ....	306
Fausto, A.M. ....	306, 320
Favre, A. ....	286
Fazio, S. ....	306
Federico, M. ....	306, 317
Federico, R. ....	300, 304
Felaco, F.M. ....	330
Feliciani, R. ....	318, 322
Feola, G. ....	288
Ferrante, E. ....	307
Ferranti, G. ....	298
Ferrantini, M. ....	315
Ferrari, A. ....	326
Ferrari, M. ....	302, 307
Ferretti, A. ....	293
Ferretti, C. ....	326
Ferretti, R. ....	292
Ferri, F. ....	302
Ferrigno, L. ....	300, 321
Ferro, G. ....	332
Ferroni, L. ....	295, 307
Festi, D. ....	307
Ficarra, M.G. ....	296
Fidanza, F. ....	321

Fielden, E.M. ....	314, 330
Fierli, M. ....	288
Filesì, C. ....	290, 307
Filetici, E. ....	305, 306, 336
Filippini, P. ....	330
Fini, C. ....	300
Fiore, A. ....	301
Fiore, L. ....	303, 305, 307
Fiorentini, C. ....	286, 307, 318
Fiorucci, G. ....	288, 289, 300, 319
Fiume, L. ....	326
Floridi, A. ....	300, 316, 330, 335
Foà, V. ....	326
Focardi, S. ....	297
Fondi, G. ....	317
Forman, D. ....	314
Formisano, G. ....	286, 293, 300
Formisano, R. ....	307
Fornarelli, L. ....	296, 300
Fortini, P. ....	329
Fortuna, S. ....	292, 307
Fortunati, E. ....	286, 298
Forzani, B. ....	326
Foschi, F. ....	294
Foschi, S. ....	308
Fossati, C. ....	336
Francani, V. ....	336
Franceschi, S. ....	337
Franceschini, N. ....	306
Franchi, F. ....	285
Francisci, T. ....	334
Franco, E. ....	300, 333
Franekic, J. ....	308
Frank, C. ....	308, 327, 330, 331
Frankfurt, L. ....	299
Franzin, L. ....	296
Frediani, T. ....	317
Frigeni, V. ....	314
Frittelli, L. ....	308
Frontali, C. ....	308
Frullani, S. ....	298, 312
Fuiano, L. ....	310
Funari, E. ....	308, 309, 336

Furciniti La Chiusa, B. ....	295
Fuselli, S. ....	301, 309
Gabbianelli, M. ....	309, 331, 336
Gabriele, L. ....	298, 299
Gabrieli, R. ....	286
Gaeta, G.B. ....	297
Galeffi, C. ....	298, 309, 318, 328, 332
Galli, C. ....	329
Gallinella, B. ....	297
Gallo, V. ....	304, 309, 315, 325
Gallorini, M. ....	296, 326
Galoppini, P. ....	331
Gambaccini, M. ....	329
Gardin, C. ....	286
Ganesh, A.N. ....	289
Ganga, E. ....	323
Garbuglia, A.R. ....	310
Gargiulo, M. ....	292
Garibaldi, A. ....	308
Garibaldi, F. ....	298, 312
Gasbarro, M. ....	324
Gasparrini, F. ....	310
Gatta, F. ....	310
Gatta, G. ....	287
Gattorta, G. ....	294
Gaudio, E. ....	286
Geddes, M. ....	288
Genovese, D. ....	305
Gentile, F.P. ....	330
Gentili, G. ....	300, 310, 330, 337
Gentili, S. ....	287, 317
Gentilini, I. ....	324
George, C. ....	314
Germanà, G.P. ....	286
Germann, U.A. ....	297
Gervasi, G.B. ....	326
Gervino, G. ....	320
Gessani, S. ....	304, 310
Gesumundo, C. ....	317
Gewirtz, A.M. ....	336
Ghio, F. ....	298, 312
Ghirardini, A. ....	331
Giacomini, E. ....	317

Gialli, M. ....	323
Giammanco, A. ....	333
Giammarioli, S. ....	290
Giampaoli, S. ....	306, 310, 311, 321
Giambenedetti, M. ....	292
Giangrande, A. ....	311
Giani, M. ....	311
Giannella, G. ....	322
Giardina, B. ....	307
Giardina, M. ....	325
Giardoni, M. ....	287
Giganti, M.G. ....	292, 311
Gigli, B. ....	305
Giglio, A. ....	300
Gill, O.N. ....	321
Ginelli, E. ....	313
Gioeli, R.A. ....	302
Giordani, L. ....	317
Giordano, R. ....	295, 301, 311, 320
Giorgi, C. ....	311
Giovannetti, L. ....	288
Giovenco, P. ....	324
Girolami, B. ....	287, 319, 320, 335
Giuliani, A. ....	291, 295, 307, 318
Giuliani, M. ....	311, 330, 334
Giuliano, G. ....	309
Giuliano, M. ....	338
Giusti, A.M. ....	311, 325
Giusti, G. ....	330
Giusti, P. ....	320
Gizzarelli, S. ....	336
Goglio, A. ....	306
Goldoni, P. ....	311
Goman, M. ....	329
Gomez Morales, M.A. ....	312
Gomez, M.J. ....	296, 327, 335
Goodhead, D.Y. ....	289
Gorman, O.T. ....	312
Gottesman, M.M. ....	297
Gozzi, D. ....	312
Gradoni, L. ....	293, 300, 310, 312
Gramenzi, M.P. ....	305
Gramiccia, M. ....	293, 300, 310, 312

Gramiccioni, L. ....	292, 312, 318, 322, 323
Grandolfo, M. ....	285, 288, 293, 298, 312, 313, 316
Grassi, F. ....	313
Grassitelli, A. ....	322
Greco, C. ....	286
Greco, D. ....	296, 311, 313, 334, 337
Greenberg, H.B. ....	303, 329
Greenberg, H.R. ....	307
Gresser, I. ....	289, 299, 313, 327
Griffiths, J.R. ....	314
Grigioni, M. ....	288
Gringeri, A. ....	331
Gro, M.C. ....	311
Grossi, C.E. ....	286
Grossi, F. ....	332
Grossi, G. ....	313, 316
Guandalini, S. ....	338
Guantera, G. ....	332
Gucci, P.M.B. ....	314, 321, 337
Guerra, B. ....	330
Guerra, E.C. ....	327
Guidoni, L. ....	306, 317, 319
Guidotti, A. ....	320
Guidotti, L. ....	292
Guiducci, M. ....	287, 317, 338
Gullberg, M. ....	313
Gullino, M.L. ....	308
Guo, Y. ....	312
Gurioli, L. ....	295, 307
Gutierrez, Y.A. ....	329
Habetswallner, D. ....	289, 322
Hagmar, R. ....	332
Halpern, I. ....	287
Hanau, C. ....	305
Harris, L.S. ....	314
Hertzog, D. ....	287
Hilditch, C. ....	311
Hofmann, A.F. ....	295
Horowski, R. ....	329
Horváth, Zs. ....	296
Howe, F.A. ....	314
Hughes, S. ....	287
Hunolstein (von), C. ....	314

Iacovella, N. ....	315
Ialongo, D. ....	288
Iannarelli, M. ....	287
Iannarilli, R. ....	300, 304
Ianni, D. ....	321
Ianzini, F. ....	289, 290
Imperato, C. ....	307
Indovina, P.L. ....	293, 313, 329, 330
Iodice, M. ....	298
Ioppolo, A. ....	314
Ioppolo, S. ....	332
Iorio, M.A. ....	306, 314
Iosi, F. ....	286, 318
Isacchi, G. ....	304, 309, 322
Italian PRINOS Study Group .....	313
Izpisua-Belmonte, J.C. ....	337
Jacobson, A.E. ....	314
Jaffrain-Rea, M.L. ....	316
Jenkner, A. ....	299
Jenner, T.J. ....	289, 314, 330
Jin, S.H. ....	306
Jodice, M. ....	312
Jonsson, J. ....	335
Kaptue, L. ....	297
Karran, P. ....	292, 329
Karvonen, M. ....	321
Kawaoka, Y. ....	312
Keizer, J. ....	314, 335
Keys, A. ....	321
Khoury, C. ....	319
Kilbey, B.J. ....	329
Killick-Kendrick, M. ....	312, 314
Killick-Kendrick, R. ....	312, 314
Knight, T. ....	314
Kohfeldt, E. ....	305
Konkel, D. ....	320
Koprowsky, H. ....	335
Krogh, V. ....	315
Kromhout, D. ....	321
Kühn, L. ....	335
Kumlien, S. ....	326
L'Abbé, K.A. ....	332
La Rocca, C. ....	309, 315

La Rosa, G. ....	315, 325, 327, 338
La Torre, F. ....	285, 310
Labbaye, C. ....	336
Labbe, M. ....	303
LADON Collaboration.....	315
Laghi, F. ....	334
Lakehal-Ayat, L. ....	298
Lalloni, L. ....	307
Lamizana, L. ....	326
Lane, D.P. ....	292
Langard, S. ....	332
Lantum, D. ....	297, 328, 334
Lanza, P. ....	313
Lanzilli, G. ....	311
Laviola, G. ....	315, 316
Leach, S.A. ....	314
Le Bousse, C. ....	313
LeRose, J. ....	298
Legér, N. ....	312
LeGoff, J.M. ....	298
Leoncini, F. ....	323
Leonetti, C. ....	286
Leopardi, P. ....	324
Levi, G. ....	285, 309, 315
Levi Sandro, P. ....	320
Levine, S. ....	329
Liberatore, P. ....	304
Liberti, R. ....	314, 324
Lindozzi, M. ....	287
Liuti, S. ....	298
Lo Verde, A. ....	315
Locardi, C. ....	315, 327
Loddo, S. ....	291, 293
Loggi, G. ....	316
Loizzo, A. ....	295, 301, 326
Lopalco, L. ....	313
Lorenzini, P. ....	301
Lorenzini, R. ....	292
Lorusso, V. ....	327
Losana, A. ....	295
Lucarelli, C. ....	290, 292, 293, 299, 300, 313
.....	316, 327, 329, 332, 333, 335
Lucarelli, S. ....	317

Lucherini, V. ....	320
Luciani, A.M. ....	306, 317
Lugaresi, C. ....	294
Lulli, G. ....	324
Lundberg, I. ....	332
Lupardini, E. ....	310
Luzzati, A.L. ....	317, 336
Luzzi, I. ....	306
Macagno, F. ....	302
Macchia, L. ....	317
Macchia, T. ....	287, 317
Macchiarelli, A. ....	317
Macchiarelli, G. ....	317
Maccioni, A. ....	293
Macellari, V. ....	316, 317
Macioce, P. ....	325
Mackow, E.R. ....	303, 307
Madulo-Leblond, G. ....	312
Maestripiéri, D. ....	317, 318
Magagnoli, P. ....	297
Maggi, A. ....	331
Maggi, E. ....	298
Maggio, A. ....	317, 318, 322
Maggiorella, M.T. ....	306, 317
Magnani, C. ....	336
Magnon, A. ....	298
Maialetti, F. ....	302, 303
Maietta, A. ....	306, 333
Maione, B. ....	318, 325, 331
Maiozzi, P. ....	304
Maiuro, G. ....	334
Majori, G. ....	318, 319, 328, 329
Malacrida, G.A. ....	323
Malaguti Aliberti, L. ....	332
Malorni, W. ....	286, 318, 330
Malchiodi Albedi, F. ....	318, 322, 334
Maleci, A. ....	287, 296
Mallett, H.A. ....	329
Maltoni, C. ....	326
Manca, F. ....	292
Mancinelli, R. ....	287, 317
Mancini, E. ....	303
Mancini, L. ....	314, 324

Mancini, M. ....	296, 315
Mancioppi, S. ....	290
Manconi, P.E. ....	287
Mangiarotti, M. ....	332
Manni, M. ....	300, 320
Mannucci, P.M. ....	331
Mantovani, A. ....	295
Manzin, A. ....	310
Manzionna, M.M. ....	302
Marangella, M. ....	295
Marangolo, M. ....	286, 338
Marano, G. ....	318, 333
Marchand, C. ....	298, 318
Marchetti, M. ....	334
Marcoaldi, R. ....	292
Marcocci, L. ....	333
Marcon, G. ....	285
Marconi, A. ....	292, 318, 329, 331
Marcozzi, M.D. ....	305
Maremmani, I. ....	287
Mariani, G. ....	299, 322
Mariani, M. ....	297, 298
Mariani, P. ....	307
Marinelli, M. ....	326
Marini, S. ....	300, 307
Marini-Bettolo, G.B. ....	319
Marino, B. ....	296
Marinozzi, V. ....	322
Mariotti, S. ....	290
Mariutti, G.F. ....	285, 319
Maroli, M. ....	291, 292, 299, 306, 314, 319, 320, 322, 325
Marsili, G. ....	304, 319, 337
Marta, M. ....	310
Martin, A.M. ....	329
Martini, A. ....	306
Martino, P. ....	296, 310, 329
Martins, J.B. ....	319, 335
Martuscelli, G. ....	301
Marziali, G. ....	288, 289, 300, 319
Marziani, M. ....	329
Mascia, P. ....	323
Masciulli, R. ....	322
Masella, R. ....	286, 295, 311, 319, 337

Masina, A. ....	326
Masini, R. ....	323
Massone, L. ....	330
Massotti, M. ....	301, 320
Mastrantonio, M. ....	304
Mastrantonio, P. ....	287, 307, 320
Mastroberardino, G. ....	309, 322
Masuelli, L. ....	327
Matthes, R. ....	285
Mattia, G. ....	336
Mattioli, A. ....	326
Mattson, M.V. ....	314
Matzeu, M. ....	290, 320
Maunoury, M.T. ....	313
Maury, C. ....	313
May, E.L. ....	314
Mazzaferro, S. ....	300, 320
Mazzanti, L. ....	321
Mazzaschi, L. ....	320
Mazzei, F. ....	290, 293, 320
Mazzini, M. ....	306, 320
Mazzola, S. ....	297
Mazzoni, G. ....	296
Mc Aleese, S.M. ....	329
Mc Kinlay, A.F. ....	285
Melchiorre, P. ....	306, 327
Mele, A. ....	300, 321
Mele, C. ....	310
Meli, P. ....	331, 333
Meloni, D. ....	287
Meloni, G. ....	310
Memo, M. ....	320
Meneguz, A. ....	292
Meneveri, R. ....	313
Mengarelli, C. ....	321
Menichini, E. ....	321
Menotti, A. ....	306, 307, 310, 311, 315, 318, 321, 332, 333
Mercanti, C.A. ....	296
Merler, E. ....	324
Merli, F. ....	317, 321
Merlo Pich, E. ....	302
Merloni, R. ....	286
Meschini, S. ....	318

Messana, I. ....	298, 319
Mezzaroma, I. ....	327
Micelli, G. ....	327
Michalek, H. ....	292, 307
MICOL Group ....	307, 321
Micozzi, A. ....	310
Micozzi, P. ....	317
Migliaccio, G. ....	331
Migliore, L. ....	322
Milana, M.R. ....	292, 318, 322
Miller, G.A. ....	291
Minchella, D.J. ....	338
Mingazzini, P.L. ....	322
Miniero, R. ....	315, 322
Mirabelli, F. ....	318
Misiti, D. ....	310
Moca, S. ....	305
Modesti, A. ....	327
Modesti, D. ....	311
Moiraghi, A. ....	296
Mokeev, V. ....	320
Molinari, A. ....	304, 322, 338
Mollo, L. ....	320
Molyneux, D.H. ....	322
Mondello, F. ....	285
Monfredini, F. ....	321
Monge, A. ....	333
Monitoraggio malattie cardiovascolari (MONICA) .....	310
Mons, B. ....	308
Montana, M. ....	292
Montesoro, E. ....	299, 309, 322
Moore, J. ....	322
Moreira, E.L. ....	319, 335
Moretta, A. ....	286
Moretti, G. ....	322
Morghenstem, J. ....	298
Moricciani, D. ....	287, 335
Morikawa, S. ....	311
Morisi, G. ....	318, 322, 333
Moro, M.L. ....	313, 322, 323, 334
Morocutti, C. ....	316
Morrone, S. ....	297, 298
Morrow, J.S. ....	326

Mosca, M. ....	290
Moschen, M.E. ....	297, 298
Moschini, G. ....	289
Moss, J. ....	313
Mougey, J. ....	298
Mozzi, F. ....	323
Muccifora, V. ....	320
Multari, G. ....	319, 328
Muntoni, S. ....	323
(First) Multicenter Study Group .....	331
(Second) Multicenter Study Group on Drug Users .....	330
Mura, I. ....	333
Mura, M.C. ....	336
Muscillo, M. ....	286
Musmeci, L. ....	311, 323, 338
Naccarato, R. ....	297, 298, 334
Nagel, W. ....	333
Nanda, S. ....	298
Nedeljkovic, S. ....	321
Nehls, P. ....	305
Ngatchu, T. ....	297, 328, 334
Nicoletti, C. ....	325
Nicoletti, L. ....	311, 323
Nicoletti, M. ....	328, 332
Nicolini, L. ....	314
Nicotera, P. ....	307
Niglio, T. ....	286, 295, 323
Nisi, G. ....	332
Nissim, N. ....	300
Nissinen, A. ....	321
Nista, A. ....	302
Notargiacomo, S. ....	332
Nuccetelli, C. ....	294
Nucifora, A. ....	308
Nurizzu, C. ....	336
Nyandat, E. ....	332
O'Neil, P. ....	314, 330
Omodeo, P. ....	292
Onori, S. ....	300
Oratore, A. ....	306
Orecchio, F. ....	323
Orefice, L. ....	336
Orefici, G. ....	306, 314, 329, 331

Oriando, M. ....	323
Orsatti, R. ....	289, 300
Orsi, N. ....	311, 334, 336
Orsini, P. ....	286
Orsini, S. ....	300, 310
Ortona, E. ....	332, 334
Osborn, J. ....	321
Ottaviani, M. ....	309, 324
Ottolenchi, S. ....	301
Paba, G. ....	288
Pace, E. ....	298, 324
Pachi, A. ....	298
Pacchierotti, F. ....	324
Paci, P. ....	323
Pacifici, G.M. ....	335
Pacifici, R. ....	324, 325, 326, 338
Packer, P. ....	314
Padovani, P. ....	323
Pagani, E. ....	324
Pagano, A. ....	295
Paganini Fiorati, M. ....	293
Paggi, P. ....	325
Pagnozzi, G. ....	298
Palazzino, G. ....	319
Palla, L. ....	297
Palli, D. ....	314
Palma, C. ....	287, 296, 327
Palmerini, C.A. ....	300
Palombo, A. ....	288
Palombo, F. ....	305
Paludetto, R. ....	302
Palumbo, F. ....	321
Panà, A. ....	321, 324
Pancheri, P. ....	338
Pandharipande, V.R. ....	291
Panico, S. ....	315
Pannozzo, F. ....	311
Paoletti, L. ....	304, 305, 324, 325
Paone, M.C. ....	302
Papakay, M. ....	329
Paradisi, R. ....	313
Paradisi, S. ....	318, 325
Parasassi, T. ....	311, 325

Paris, L. ....	324, 325, 338
Parlanti, E. ....	289, 316, 330
Partemi, I. ....	292
Pasquale, G. ....	330
Pasquali, M. ....	300, 310, 311, 320
Pasquini, P. ....	300, 321, 325
Passamonti, L. ....	287
Passerini, L. ....	301
Passi, C. ....	295
Patriarca, M. ....	322
Patriarca, V. ....	331
Patrizio, M. ....	309, 315
Patroni, M. ....	318
Patti, A.M. ....	286, 314
Paulesu, L. ....	325
Pauluzzi, S. ....	324
Pazzaglia, S. ....	318, 325, 330
Pecchio, F. ....	295
Peinetti, P. ....	330
Pekkanen, J. ....	321
Pelliccia, D. ....	335
Pelosi, E. ....	309, 330, 335, 336
Peona, C. ....	295
Percario, Z. ....	319
Perdrisat, C. ....	298
Peretti, M. ....	289
Perez Bercoff, R. ....	305
Perrotti, E. ....	319, 325
Perruzza, I. ....	320
Peschle, C. ....	288, 289, 299, 309, 322
.....	325, 331, 335, 336, 337
Pessina, G.P. ....	325
Pesson, B. ....	312
Petrelli, M.G. ....	325
Petreni, S. ....	301
Petrini, C. ....	327
Petrini, M. ....	335
Petrucci, F. ....	285, 294, 296, 302
Petrucci, L. ....	312
Petrucci, P. ....	296
Petrucci, T.C. ....	304, 309, 325, 326
Petruzzello, A. ....	330
Pettoello Mantovani, M. ....	338

Pèzzola, A. ....	327, 330, 331
Piccinini, P. ....	323
Piccininno, G. ....	285
Piccinino, F. ....	330
Pichini, S. ....	324, 325, 326, 338
Picozza, P.G. ....	287, 320
Picozzi, P. ....	304
Pierdominici, G. ....	328
Pieretti, S. ....	295, 301, 326
Piergallini, R. ....	306
Piermattei, S. ....	290, 294
Pietra, R. ....	300, 326
Pietra, Y. ....	326
Pignatelli, E. ....	311
Pini, C. ....	304, 317, 326
Pini, L.A. ....	326, 338
Pintor, A. ....	292, 307
Pintus, F. ....	323
Pintus, P. ....	323
Pirastu, R. ....	326, 332
Pisani, D. ....	324
Pistoia, C. ....	285
Pitzalis, G. ....	307
Pizzi, E. ....	308
Pizzocolo, G. ....	323
Podo, F. ....	293, 295, 314
Pogna, N.E. ....	330
Polli, E. ....	320
Pomponi, M. ....	310
Pontecorvo, D. ....	294
Pontieri, E. ....	296
Ponzetto, A. ....	326
Popoli, P. ....	327, 330, 331
Porfirio, B. ....	298
Porrà, R. ....	297
Portigliatti-Barbos, M. ....	295
Powers, R. ....	298
Pozio, E. ....	312, 315, 325, 327, 335
Prati, P.L. ....	332
Previtali, F. ....	336
Prignano, G. ....	300
Procacci, P.G. ....	326
(Gruppo di lavoro) "Progetto salute" ....	331

Proietti, A. ....	307
Proietti, E. ....	289, 299, 313
Proietti, M.L. ....	327, 330, 331
Puccinelli, M. ....	310
Puddu, P. ....	289, 316, 327
Pugliani, L. ....	305
Pugliese, O. ....	300
Pulciani, S. ....	330
Punjabi, V. ....	298
Punsar, S. ....	321
Purificato, I. ....	322
Qazi, N.I. ....	287
Quadri, A. ....	293
Quadrini, G. ....	293
Quaglia, E. ....	302, 307
Quaglia, M.G. ....	306, 327
Quaranta, M.T. ....	327, 335
Quattrucci, S. ....	286
Quinti, I. ....	296, 327
Quintieri, F. ....	317
Quintiliani, M. ....	324, 330
Rabenjaron, E. ....	328
Raber, J. ....	300, 319
Radin, L. ....	316
Ralamboranto, L. ....	328
Ramacci, M.T. ....	307
Ramiakajato, M. ....	328
Ramini, F. ....	294
Ramoni, C. ....	297, 318
Ranaivoharimina, H. ....	328
Ranghiasci, C. ....	328
Rapicetta, M. ....	297, 298, 302, 326, 328, 330, 333, 334
Rasoanaivo, P. ....	328
Rasoloforaonina, N. ....	328
Ravagnan, G. ....	311, 325
Raveloarifera, F. ....	328
Ravoniharimelina, B. ....	328
Rea, S. ....	316
Reale, A. ....	296
Recchia, F. ....	316
Recchia, S. ....	329
Redaelli, R. ....	303
Reggiani, A. ....	326

Reggiani, D. ....	286, 298
Reimer, P. ....	287
Rella, C. ....	327
Renucci, A. ....	337
Renzi, A. ....	323
Renzulli, G. ....	297, 298
Reolon, A.R. ....	320
Rezza, G. ....	331
Ricci, A. ....	286, 295, 323
Ricci, G. ....	306, 307, 311, 315
Ricci, M.L. ....	314, 329
Ricciarello, G. ....	316, 338
Ricco, G. ....	320
Ridley, R.G. ....	329
Rigandò, R. ....	332
Righetti, G. ....	333
Rigo, G. ....	333
Rimondi, O. ....	329
Rindi, A. ....	316
Rinaldi, R. ....	335
Rinaldi, S. ....	311
Ripani, M. ....	320
Ripanucci, G. ....	318, 329
Risica, S. ....	290, 294, 295, 329
Rizza, P. ....	310
Rizzolatti, G. ....	302
Roberti, C. ....	307
Rogani, A. ....	295, 308
Romeo, G. ....	288, 289, 300, 319
Romi, R. ....	328, 329
Rosa, M. ....	326
Rosa, S. ....	329
Rosenfeld, P. ....	329
Rosi, A. ....	306, 317
Rosmini, F. ....	321
Rossi, G.B. ....	288, 289, 299, 306, 313, 317, 319
Rossi, L. ....	329
Rossi, P. ....	315, 320
Rossi, S.S. ....	295
Rotigliano, G. ....	326
Rotilio, G. ....	333
Rott, L. ....	303
Rozera, C. ....	289

Rubbiani, M. ....	294
Ruggeri, A. ....	305
Ruggeri, F.M. ....	329
Ruggeri, S. ....	329, 330
Russo, R. ....	328
Russo, V. ....	287
Rutherford, A.V. ....	297
Sabatinelli, G. ....	318, 326, 328, 329
Sabbioni, E. ....	300, 326
Sagliocca, L. ....	321
Sagnelli, E. ....	297, 330
Sagratella, S. ....	308, 327, 330, 331
Saha, A. ....	298
Sala, A. ....	313, 330
Sallusto, F. ....	326
Salmaso, S. ....	311, 330, 331, 337
Salmè, G. ....	299, 318, 324
Salomone, M. ....	295
Salsano, E.P. ....	306
Salvati, A.M. ....	295, 307, 335
Salvati, S. ....	303
Salvatori, A. ....	327
Salvini, R. ....	299
Salvo, G. ....	322
Samoggia, P. ....	298, 322
Sanna, A. ....	323
Sansone, M. ....	320
Santagata, P. ....	331
Santangelo, L. ....	316
Santarsiero, A. ....	324, 330
Santi, A.L. ....	324
Santilio, A. ....	304
Santini, M.T. ....	286, 293, 313, 330
Santodonato, L. ....	314, 330
Santoni, A. ....	297, 298
Santoro, R. ....	305
Santucci, S. ....	304
Sanzini, E. ....	290, 307
Sapora, O. ....	289, 311, 314, 318, 324, 325, 330, 331, 333
Saracci, R. ....	332
Sardella, D. ....	300, 320
Sargentini, A. ....	288
Sargiacomo, M. ....	309, 330

Sarrecchia, B. ....	297, 330, 334
Sarwar, S. ....	287
Sasse, H. ....	330, 331
Savelli, D. ....	336
Scaccia, M. ....	331
Scalzo, S. ....	288
Scanga, M. ....	331, 333
Scardaci, G. ....	306
Scarpa, B. ....	333
Schaerf, C. ....	287, 319, 320, 335
Schettini, F. ....	302
Schinaia, N. ....	323, 331, 337
Schlichting, J.L. ....	320
Schönbacher, H. ....	300
Scibilia, G. ....	296
Scopetti, F. ....	331
Scotti De Carolis, A. ....	286, 295, 308, 323, 327, 330, 331
Scucchi, L. ....	322
Seccareccia, F. ....	321, 332
Secchi, C. ....	316
Seganti, L. ....	334
Segatti, M.P. ....	332
Seghieri, G. ....	299
Selander, R.K. ....	320
Senofonte, O. ....	296, 332
Semicola, L. ....	304
Serpietri, A.L. ....	324
Serraino, D. ....	337
Sestili, P. ....	289, 299, 316, 327
Settimi, L. ....	304, 332
Settimj, G. ....	292
Severini, C. ....	328
Severini, G. ....	332
Siarra, F. ....	335
Sibanda, S. ....	332
Siccardi, A.G. ....	313
Sick, I. ....	291
Sideri, G. ....	325
Sidoli, A. ....	306
Sidoli, L. ....	305
Simeoni, M.T. ....	287, 317
Simone, G. ....	289
Simula, S. ....	290, 299, 318

Siracusano, A. ....	332, 334
Sirianni, M.C. ....	286
Sliney, D.H. ....	316
Slobodyansky, E. ....	320
Smedile, A. ....	326
Soccorsi, L. ....	298
Soddu, S. ....	286
Soggiu, M.E. ....	330
Soldani, P. ....	301
Sommella, L. ....	323
Sorrentino, L. ....	295, 325
Spagnoli, G.C. ....	287
Spagnolo, A. ....	302, 318, 331, 332, 333
Spinelli, A. ....	302
Spinelli, C. ....	326
Sprovieri, C. ....	313
Sprovieri, G. ....	313
Squarcione, S. ....	318
Srivastava, R.V.N. ....	312
Stacchini, A. ....	300, 305, 338
Stammati, A. ....	333
Stati, T. ....	298
Staugaitis, S.M. ....	285
Stazi, M.A. ....	321, 336
Steinkülher, C. ....	333
Steinmetz, M. ....	285
Sternieri, E. ....	326, 338
Stevens, D. ....	289
Stocchi, F. ....	329, 333
Stoppoloni, P. ....	288
Strada, S. ....	317
Street, J.E. ....	303
Stretch, A. ....	289
Strikman, M.I. ....	299
Stroffolini, T. ....	297, 298, 302, 328, 330, 333, 334
Strom, R. ....	293, 295
Sturman, J.A. ....	295
Suligoj, B. ....	311, 330, 334
Sulli, N. ....	306, 317
Sun, Y. ....	337
Superti, F. ....	334
Tabet, E. ....	334
Tabocchini, M.A. ....	289, 290, 318, 325, 330

Taggi, F. ....	300, 317, 335
Tagliamonte, A. ....	287
Taiuti, M. ....	320
Takehara, K. ....	311
Taliani, G. ....	310, 334
Tamburrini, E. ....	334
Tanet, G. ....	326
Taroni, F. ....	307, 334
Tarricone, L. ....	288, 289
Taruscio, D. ....	293, 334
Tassi, C. ....	334
Tavanti, L. ....	323
Tavares, O.A.P. ....	319, 335
Tayloe, R. ....	287
Teggi, A. ....	332
Tenenbaum, A. ....	334
Terilli, R. ....	290
Terranova, M.L. ....	319, 335
Testa, U. ....	288, 299, 309, 322, 331, 335, 336
Testai, E. ....	335, 337
Thea, A. ....	295
Thelestam, M. ....	307
Thiebaut, F. ....	297
Thomas, P. ....	332
Tinari, A. ....	334
Tinelli, A. ....	335
Tinghino, R. ....	304, 326
Tiozzo, R. ....	286, 298
Tirelli, U. ....	337
Tirindelli, C. ....	310
Titti, F. ....	300
Tiveron, P. ....	289
Tollis, M. ....	301, 335
Tomasi, M. ....	301
Tomassini, L. ....	314
Tombesi, M. ....	297, 298
Tomellini, M. ....	312
Tomellini, R. ....	332
Tommasino, L. ....	290
Torcia, F. ....	298
Torosantucci, A. ....	296, 317, 335
Torre, M. ....	316
Torri, G. ....	290

Torrioli, R. ....	323
Tosato, M.L. ....	301, 335
Toshima, H. ....	321
Tosti-Croce, C. ....	335
Toti, A. ....	329
Toti, L. ....	301, 336
Tozzi, A.E. ....	313
Traini, E. ....	323
Trampus, M. ....	327, 331
Trenti, T. ....	326
Tresalti, E. ....	323
Trevisan, M. ....	315
Tricerri, A. ....	295
Tricoli, D. ....	319
Trinca, S. ....	330
Trivello, R. ....	297, 298, 333
Tronci, P. ....	323
Trudu, A. ....	323
Turri, E. ....	287
Turrio Baldassarri, L. ....	309, 315
Tursi, A. ....	317
Ulmer, P. ....	298
Urbinati, G.C. ....	306, 311
Urciuoli, G.M. ....	312
Urciuoli, R. ....	337
Urier, G. ....	337
Vaiman, D. ....	300
Valanzano, A. ....	293
Valdes, E. ....	293
Valensin, P.E. ....	301
Valenti, P. ....	311
Valero, F. ....	336
Valtieri, M. ....	309, 330, 336
Valvo, L. ....	297
Vania, A. ....	307
Varano, F. ....	299, 316, 327
Vecchia, P. ....	285, 288, 293, 298, 313, 328
Venditti, M. ....	310
Ventura, G. ....	334
Ventura, M. ....	287
Venturelli, D. ....	336
Venturi, S. ....	334
Verani, P. ....	299, 300, 306, 317, 323

Vercellone, A. ....	295
Verdecchia, A. ....	305
Vergori, F. ....	304
Vergori, L. ....	294, 304
Verlato, G. ....	302
Verne, G. ....	326
Verna, R. ....	292, 311
Vernillo, I. ....	311
Vernin, P. ....	298
Verrone, N. ....	316
Verster, A. ....	327
Veschetti, E. ....	324
Vetriani, C. ....	336
Vetrugno, T. ....	336
Vicari, G. ....	310, 332, 337
Vieira, J.L. ....	319, 335
Vigano, E.F. ....	296
Vighi, M. ....	336
Viglione, D. ....	314
Villa, P. ....	293
Villani, C. ....	310
Vineis, P. ....	329
Violante, N. ....	296
Viora, M. ....	336
Visalberghi, E. ....	336
Visca, P. ....	311, 336
Viselli, F. ....	329, 333
Vitale, A.F. ....	336
Viti, V. ....	306, 317, 319
Vittozzi, L. ....	314, 315, 335, 336, 337
Vivenzio, A. ....	306
Vizza, E. ....	317
Vollono, C. ....	319, 337
Volpe, C. ....	314
Volpi, F. ....	302
Volterra, L. ....	286, 305, 314, 321, 324, 337
Votano, L. ....	287
Walliker, D. ....	308
Walton, B.C. ....	312
Webster, R.G. ....	312
Weser, U. ....	333
West, G.B. ....	324
Whillock, M. ....	285

White, J.K. ....	329
Wilkinson, R.E. ....	289
Willingham, M.C. ....	297
Winkelmann, R. ....	332
Wirz, M. ....	310, 337
Woodrow, D. ....	313
Xiang, J. ....	334
Yan, C.C. ....	337
Yassen, A. ....	298
Yun Song, S. ....	326
Zaccanti, G. ....	307
Zaccarelli, M. ....	337
Zallo, A. ....	287
Zanetti, A.R. ....	297
Zanobini, A. ....	324
Zanin, G. ....	336
Zappa, M. ....	324
Zappavigna, V. ....	337
Zapponi, G.A. ....	319, 329, 337, 338
Záray, Gy. ....	296
Zarcone, D. ....	286
Zarlenga, D.S. ....	338
Zavattiero, E. ....	338
Zeng, Y.C. ....	308, 327, 330
Zeromski, J. ....	286
Ziemacki, G. ....	324
Zijno, A. ....	324
Zingoni, A.M. ....	317
Zolesi, O. ....	287
Zorzi, C. ....	302
Zuccaro, P. ....	324, 325, 326, 338
Zucchetti, G. ....	321
Zucchiatti, A. ....	320
Zucco, F. ....	286, 298, 333
Zupi, G. ....	286, 338