

SENATO DELLA REPUBBLICA
— XIII LEGISLATURA —

Doc. XXIX
n. 1

RELAZIONE
SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA
DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
(ANNI 1995 e 1996)

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

Presentata dal Ministro della sanità
(BINDI)

Comunicata alla Presidenza il 18 febbraio 1998

Istituto Superiore di Sanità

Relazione del Ministro per la Sanità sull'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel 1995 e 1996, ai sensi dell'art. 25 della Legge 7 agosto 1973, n. 519.
1997, ii, 338 p. Rapporti ISTISAN 97/27

Vengono riportati i risultati dell'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1995-1996. La relazione presenta informazioni sulla struttura dell'Istituto e sui compiti assegnatigli per legge e dati sintetici sull'attività di ricerca svolta nell'ambito dei progetti istituzionali e dei progetti finanziati sul Fondo sanitario nazionale e sulle prospettive future. Fornisce, inoltre, l'elenco delle pubblicazioni scientifiche, edite negli anni 1995 e 1996, suddivise nell'ambito dei progetti di ricerca istituzionali.

Parole chiave: Relazioni annuali

Istituto Superiore di Sanità

Report of the Minister of Health on the activity carried out by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) in 1995 and 1996, according to art. 25 of the Law 7 August 1973, no. 519.
1997, ii, 338 p. Rapporti ISTISAN (ISTISAN Reports) 97/27 (in Italian)

The results of the activities carried out at the Istituto Superiore di Sanità in the years 1995-1996 are presented. The report contains information on the structure of the Institute, the tasks entrusted to it by law, synthetic data on the researches carried out within the institutional projects and the projects financed by the Italian national health fund and the future perspectives. It also presents the list of scientific publications edited in 1995 and 1996, divided according to the institutional projects of research.

Key words: Annual reports

Si ringrazia Gabriella Bucossi del Servizio per le attività editoriali per la collaborazione prestata nella redazione del presente rapporto.

INDICE

Sintesi delle attività	p.	1
Introduzione	p.	3
Risorse umane	p.	5
Finanziamenti	p.	7
Relazioni con amministrazioni pubbliche ed altri enti di ricerca nazionali ed internazionali	p.	9
Attività di prevenzione e controllo	p.	11
Attività culturale e didattica	p.	38
Attività di documentazione	p.	43
Biblioteca	p.	46
Attività editoriale	p.	50
Attività di ricerca	p.	55
Progetti d'Istituto	p.	57
Ambiente	p.	59
Farmaci	p.	66
Patologia infettiva	p.	67
Patologia non infettiva	p.	71
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p.	73
Sicurezza d'uso degli alimenti	p.	76
Progetti di ricerca finanziati sul Fondo sanitario nazionale Controllo della leishmaniosi viscerale in Italia	p.	77
Epatite virale	p.	77
Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile	p.	80
Programma per il controllo e la sorveglianza di <i>Aedes albopictus</i> in Italia	p.	85
Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria e delle iniziative volte all'accreditamento delle strutture sanitarie	p.	92
Proprietà chimico-fisiche dei medicamenti e loro sicurezza d'uso	p.	94
Sangue	p.	96
Sclerosi multipla	p.	98
Sistema informativo di notifica delle malattie infettive (SIMI)	p.	100
Sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci	p.	103
		104

XIII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo	p. 109
Studio della listeriosi alimentare ed umana e realizzazione di un sistema sperimentale di sorveglianza	p. 112
Studio multicentrico nazionale per il monitoraggio clinico-epidemiologico della malattia di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate	p. 114
Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica	p. 117
Terapia genica	p. 123
Tubercolosi	p. 128
Valutazione dell'efficacia a lungo termine, dell'immunità cellulo-mediata, della prevenzione secondaria nei contatti familiari, e dell'effetto della dose di richiamo dei vaccini acellulari contro la pertosse (Studio PROPER)	p. 134
Valutazione della lettura dei preparati citologici cervico-vaginali mediante analisi automatica delle immagini con PAPNET. Progetto VALPAP....	p. 137
 Allegato 1. Elenco delle pubblicazioni 1995	 p. 145
Ambiente	p. 147
Farmaci	p. 179
Patologia infettiva	p. 186
Patologia non infettiva	p. 205
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p. 229
Sicurezza d'uso degli alimenti	p. 233
 Allegato 2. Elenco delle pubblicazioni 1996	 p. 239
Ambiente	p. 241
Farmaci	p. 274
Patologia infettiva	p. 280
Patologia non infettiva	p. 302
Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari	p. 327
Sicurezza d'uso degli alimenti	p. 333

SINTESI DELLE ATTIVITA'

Introduzione

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 della 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 (SSN). Le altre tre norme principali che ne regolano l'ordinamento e le funzioni sono la Legge 519/1973, il DLvo 267/1993 e il DPR 754/1994.

Nel quadro dell'organizzazione sanitaria l'Istituto ha, tra i suoi compiti fondamentali, quello di svolgere attività di ricerca ai fini della tutela della salute pubblica. Esso collabora con il Ministro della Sanità all'elaborazione e attuazione della programmazione sanitaria e scientifica; a tal fine promuove anche programmi di interesse nazionale in conformità con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale in collaborazione con le regioni, le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere, nonché con enti pubblici e privati. Promuove inoltre programmi di ricerca scientifica sui rapporti tra salute e ambiente e programmi e sperimentazioni cliniche di interesse nazionale, da svolgersi presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le aziende ospedaliere.

Dal 1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede (circa 5% del finanziamento totale) sia in altre strutture di ricerca nazionali. In base all'art. 12 del DLvo 502/92, dal 1993 il Fondo sanitario nazionale ha assegnato all'Istituto Superiore di Sanità finanziamenti per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

L'Istituto stipula inoltre accordi di collaborazione con istituzioni nazionali o internazionali, ricevendone talvolta contributi, per lo svolgimento di particolari ricerche attinenti ai compiti istituzionali; partecipa, altresì, a progetti di ricerca e/o a programmi di studio di enti ed istituzioni nazionali e internazionali, finalizzati alla tutela della salute pubblica.

L'Istituto provvede all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo; esegue accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici; compie accertamenti e indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, all'aria, alle acque, ai luoghi di lavoro; elabora norme tecniche concernenti farmaci, alimenti, prodotti, attività e opere nel settore igienico-sanitario; effettua controlli su vaccini, farmaci e dispositivi medici, alimenti, presidi chimici e diagnostici previsti dalle norme interne e comunitarie; provvede alla conservazione, distribuzione e preparazione degli standard biologici; elabora e aggiorna le norme relative all'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura; esercita vigilanza sugli istituti zooprofilattici; produce, su richiesta del Ministro della Sanità, sostanze terapeutiche, profilattiche e diagnostiche; appronta e aggiorna l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e dei preparati per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Svolge funzioni di certificazione o di accreditamento dei laboratori di prova e degli organismi di certificazione previsti da norme comunitarie e da trattati internazionali nel settore della sanità pubblica.

Attività di consulenza è esplicata dall'Istituto, in collaborazione con altri enti che si occupano della produzione e dell'impiego dell'energia termoelettrica, nucleare e delle sostanze radioattive, e di forme di energia usate a scopi

diagnosticici e terapeutici; consulenza è inoltre svolta per il governo e le regioni nell'ambito dei rispettivi piani sanitari e in campo ambientale per quanto attiene la tutela della salute pubblica.

Ultimi, ma non meno importanti, compiti dell'Istituto riguardano: la promozione di convegni scientifici nazionali e internazionali e la partecipazione di propri esperti a questi e altri convegni su temi riguardanti i propri compiti istituzionali; la pubblicazione dei risultati delle ricerche effettuate e in generale della documentazione scientifica elaborata o raccolta nell'interesse della sanità pubblica; l'organizzazione di corsi di formazione, perfezionamento e aggiornamento sulla salute pubblica e l'organizzazione sanitaria, rivolti agli operatori sanitari del paese.

La struttura interna dell'Istituto, costituita attualmente da 20 Laboratori, 8 Servizi tecnici, i Servizi amministrativi e del personale e la Biblioteca, verrà riorganizzata, secondo quanto disposto dal DPR 754/1994, concernente l'organizzazione e il funzionamento dell'Istituto, in dipartimenti, al fine del miglior utilizzo delle risorse finalizzate a specifici programmi e alla realizzazione dell'attività scientifica.

Risorse umane

E' in fase di realizzazione un progetto di informatizzazione che riguarderà la gestione del personale, dalla costituzione del rapporto d'impiego fino alla risoluzione dello stesso, con la valutazione dei servizi prestati antecedentemente alla nomina in ruolo.

La Tabella 1 riporta i dati relativi al personale dipendente dell'Istituto, suddiviso in base ai profili professionali istituiti dal DPR n. 171 del 12 febbraio 1991. Come si può notare, il numero delle unità del personale di ruolo risulta pressoché invariato negli ultimi cinque anni, malgrado si rilevi una lieve flessione nel 1996.

Tabella 1. - Personale di ruolo 1992-1996

Personale	1992	1993	1994	1995	1996
Dirigenti di ricerca	116	115	112	110	100
Primi ricercatori	98	106	124	152	151
Ricercatori	171	164	148	125	142
Dirigenti tecnologi	-	-	-	-	3
Primi tecnologi	-	-	3	3	3
Tecnologi	-	4	5	5	6
Dirigenti amministrativi	12	12	12	14	12
Funzionari amministrativi	73	77	79	77	76
Collaboratori tecnici enti ricerca	290	317	331	337	325
Collaboratori di amministrazione	113	105	106	104	100
Operatori tecnici	519	513	490	473	456
Ausiliari tecnici	13	5	3	5	10
Totali	1.405	1.418	1.413	1.405	1.384

Il mancato adeguamento dell'organico rispetto all'aumentata attività espletata dall'Istituto nei settori di sua competenza, sia a livello di ricerca che di controllo, consulenza ed intervento, è dovuto alle recenti disposizioni legislative in materia di nuove assunzioni nel pubblico impiego. Ciò ha comportato l'utilizzo di personale esterno, con contratto temporaneo di collaborazione, borse di studio specifiche o accordi di ospitalità (Tabella 2).

Tabella 2. - Personale contrattista, borsista e ospite 1992-1996

Personale	1992	1993	1994	1995	1996
Contrattisti	662	652	667	511	593
Borsisti	22	22	57	27	27
Ospiti	223	272	249	264	267
Totali	907	946	973	802	887

I laboratori continuano, infatti, ad avvalersi di un buon numero di contrattisti che integrano il personale di ruolo, soprattutto per quanto riguarda le attività di ricerca e consulenza extra-murali. A questi si aggiungono gli ospiti, ovvero "studiosi che chiedono di addestrarsi in particolari tecniche o collaborare a programmi di ricerca". La Figura 1 riporta la

percentuale degli ospiti presenti in Istituto negli anni 1995-1996, suddivisi per titolo di studio; il numero complessivo degli ospiti viene determinato dal Comitato amministrativo, tenendo conto che nei laboratori è previsto un numero massimo di due ospiti per ogni reparto; per continuità di lavoro i contrattisti continuano a frequentare l'Istituto anche nei periodi che intercorrono tra la validità di due diversi contratti, rientrando quindi nella fase di ospitalità.

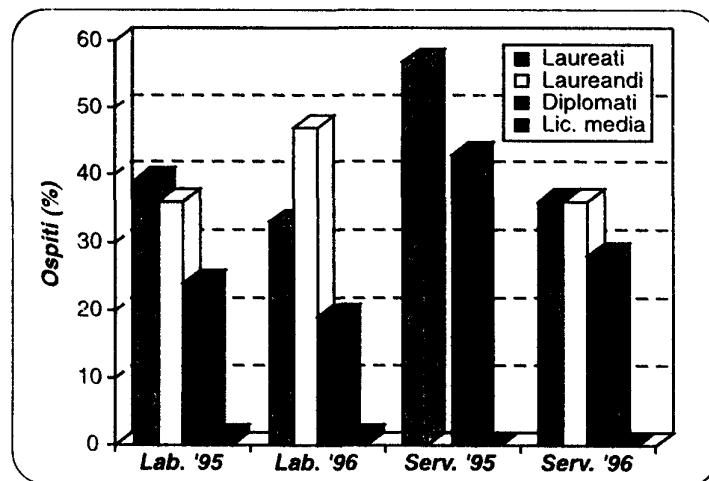


Figura 1. - Percentuale, per gli anni 1995-1996, degli ospiti dei laboratori e servizi tecnici dell'Istituto Superiore di Sanità, suddivisi per titolo di studio

Finanziamenti

Nel 1993 con il Decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, che ha sancito il suo duplice ruolo di ente strumentale e di ente di ricerca, l'Istituto è stato dotato di autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

Le disposizioni del Decreto legislativo sono state attuate con il "Regolamento concernente l'organizzazione ed il funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità" (DPR 21 settembre 1994, n. 754, pubblicato sulla G.U. n. 15 del 19 gennaio 1995). L'emanazione del regolamento consente una gestione amministrativa più agile ed una riorganizzazione tecnico-scientifica adeguata ai nuovi compiti e allo sviluppo della ricerca naziona-

le ed internazionale. In particolare, il regolamento ha trasformato il Comitato amministrativo in organo di programmazione da organo di gestione quale era, gestione che viene invece completamente affidata al Direttore dell'Istituto; il Comitato scientifico è stato trasformato in organo di consulenza e di valutazione di merito di ogni attività scientifica. In questa prospettiva tutta l'attività, sia di ricerca che di controllo, svolta dall'Istituto, deve essere periodicamente valutata secondo i criteri in uso nella comunità scientifica internazionale.

La Tabella 3 riporta l'ammontare dei fondi assegnati all'Istituto nell'ultimo quinquennio, suddivisi sia in base ai capitoli di spesa sia alla provenienza, per quanto riguarda i finanziamenti extra-murali. Questi fondi, in particolare, rappresentano un'importante quota di finanziamento, non tanto per il loro

Tabella 3. - Fondi assegnati e consuntivo delle entrate (milioni di lire) 1992-1996

	1992	1993	1994	1995	1996
Gestione di competenza					
Acquisto di beni e servizi	51.040	48.753	44.950	49.000	50.000
Spese per il personale	78.190	80.932	86.127	87.000	111.550
Spese per la ricerca scientifica	11.000	12.000	10.000	18.000	37.100
Progetto di ricerca terapia dei tumori	-	-	-	4.000 *	4.000 *
AIDS	104.000	74.000	65.640	53.900 **	47.000 **
Totale	244.230	215.685	206.717	211.900	249.650
Finanziamenti da altri enti					
CNR	1.477	2.696	1.767	1.358	1.580
Ministero Affari Esteri	3.598	5.035	1.649	255	1.101
Altri enti pubblici e locali	3.791	1.085	1.072	1459	2.778
Altre amministrazioni centrali	-	392	334	634	2.666
Finanziamenti dall'estero	3.551	5.747	7.235	9.107	5.146
Totale	12.417	14.955	10.290	12.813	13.271
Entrate					
Controlli e altri servizi prestati	3.536	3.105	4.700	1.942	3.700
Totale complessivo	262.183	233.745	221.707	226.655	266.621

*Fondi per il Programma cooperativo Italia-USA nella terapia dei tumori (Legge 19/05/1995, n. 189) versati in contabilità speciale 1279 intestata all'Istituto Superiore di Sanità, aperta presso la Tesoreria provinciale dello Stato - Banca d'Italia.

** Fondi gestiti in contabilità speciale 1279.

ammontare quanto soprattutto per la possibilità di essere utilizzati con meccanismi di spesa più agili rispetto a quelli cui sono soggetti i fondi erogati dall'Istituto, nonché per la possibilità di finanziare attività lavorative di personale non di ruolo che, per la carenza di personale di ruolo, contribuisce in modo significativo all'attività di ricerca scientifica. Nella stessa tabella viene indicato anche l'ammontare delle entrate.

*Relazioni con
amministrazioni pubbliche
ed altri enti di ricerca
nazionali ed internazionali*

Continua ad avere particolare rilievo l'attività svolta dall'Istituto in collaborazione con altri enti di ricerca, in particolare con il CNR a livello nazionale e, in ambito europeo, con l'Unione europea e l'Organizzazione mondiale della sanità. In Tabella 4 viene riportato il numero delle convenzioni stipulate nell'ultimo quinquennio.

I finanziamenti del CNR, delle regioni e dell'Unione europea, in particolare, hanno contribuito allo svolgimento di importanti ricerche altrimenti non effettuabili con i fondi ordinari.

Tabella 4. - Convenzioni 1992-1996

Enti	1992	1993	1994	1995	1996
CNR	43	56	99	124	112
UE	9	33	42	60	50
OMS	6	7	5	16	17
Altri	26	64	62	105	106
Totale	84	160	208	305	285

L'Istituto coopera, altresì, alle attività di organismi scientifici internazionali, mediante la partecipazione di propri esperti ai lavori portati a termine dai diversi gruppi sopranazionali, istituiti *ad hoc* per il trattamento di temi specifici relativi alla sanità pubblica.

Per quanto riguarda le indagini sulla composizione e sugli effetti nocivi dei farmaci, ad esempio, tale attività di cooperazione si è concretizzata nella partecipazione degli esperti dell'Istituto a vari gruppi di lavoro a livello comunitario, quali il "Gruppo di biotecnologia/farmaci" e il "Comitato per le specialità medicinali", che rappresentano due momenti fondamentali nella procedura di registrazione dei farmaci a livello europeo.

Fra gli altri progetti di rilievo internazionale, si ricordano, inoltre, la partecipazione dell'Istituto all'azione concertata europea "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Questo progetto, che continua dal 1988, è ad oggi l'unico in ambito europeo ad essere diretto da un ricercatore dell'Istituto; il progetto, cui partecipano oltre 30 istituti europei, ha come obiettivo quello di migliorare la diagnostica e la terapia nei tumori e nelle patologie cerebrali.

Sempre in ambito europeo, l'Istituto partecipa all'azione concertata "European stem cell concerted action", dedicata alla possibilità di utilizzare il sangue da cordone ombelicale in soggetti pediatrici e, in collaborazione con l'Università de l'Aquila, all'azione concertata "Near infrared spectroscopy and imaging for non invasive monitoring of the oxygenation and haemodynamic status of tissues", che continuerà sotto forma di "shared costs" nell'ambito di BIOMED 2 come "Near infrared spectrophotometry and imaging for non-invasive functional assessment of biological tissue".

Per quanto riguarda l'attività di certificazione europea, gli anni 1995 e 1996 sono stati caratterizzati dai crescenti impegni determinati dall'entrata in vigore della Direttiva 93/42/CEE, che regolamenta l'immissione sul mercato comunitario dei dispositivi medici. Tale attività ha comportato un maggiore impegno dell'Istituto, sia per la certificazione dei prodotti, già regolamentati dalla Direttiva 90/385/CEE, sia per la messa a punto di protocolli e sistemi per la misura.

Il Centro di collaborazione OMS, attivo dal 1981 in Istituto, è impegnato nella sorveglianza delle malattie infettive nella Regione europea OMS. Recentemente è stato redesignato con l'aggiornamento del suo mandato, definito come:

- assistere l'Ufficio europeo OMS nelle indagini sulle epidemie nei paesi balcanici (Albania, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Croazia, Romania, Slovenia, Macedonia e Jugoslavia);
- organizzare la formazione per la sorveglianza e il controllo delle malattie infettive per il personale selezionato dei paesi precedentemente menzionati;

- raccogliere dati routinari su malattie infettive prioritarie da tutti i paesi membri della Regione europea;

- assistere nella conduzione di indagini sentinella per alcune malattie infettive e per nuove malattie emergenti e riemergenti in paesi selezionati della regione;

- pubblicazione periodica dei risultati del lavoro precedentemente specificato.

Al momento il centro è impegnato nelle epidemie di poliomielite nei Balcani e nella attività europea di inventario di risorse dedicate alle malattie infettive.

Sono continue le attività dello "WHO collaborating centre for research and training in health systems", che organizza ogni anno un corso "master" dedicato ai "manager" dei programmi dei paesi in via di sviluppo. Il corso, ormai consolidato a livello internazionale, riscuote ampi riconoscimenti dimostrati dal fatto che numerosi partecipanti hanno borse di studio assegnate da organizzazioni quali il British Council, l'UNICEF, ecc.

Sono proseguiti, inoltre, le attività del "WHO collaborating centre for human resources and educational technology development for the control of tropical diseases" con l'organizzazione di corsi internazionali e lo sviluppo di programmi interattivi per personal computer ed elaborazione di versioni elettroniche di informazione di sanità internazionale e del "WHO/FAO collaborating centre for research and training in veterinary public health", che ha sede presso l'Istituto.

Si è conclusa con risultati più che soddisfacenti l'attività di cooperazione con il Mozambico sullo "studio e realizzazione di una metodologia di intervento per la manutenzione delle attrezzature".

Attività di prevenzione e controllo

L'Istituto svolge dalla fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.), ai settori dell'ambiente (controlli sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (specialità medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e dei dispositivi e presidi medici (Tabelle 5a, 5b e 5c).

Tabella 5a. - Controlli 1992-1996

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	1.500	960	302	322	215
Alimenti lipidici	420	211	205	200	178
Chimica dei cereali	390	250	147	176	170
Contaminazione da contenitori	-	30	43	96	29
Dietetici	76	46	27	23	148
Igiene delle tecnologie alimentari	525	584	446	173	118
Microbiologia degli alimenti	503	557	196	65	1.495
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	181	219	50	11	65
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	177	237	376	383	299
AMBIENTE					
Analisi aria (incluso amianto e fibre)	19	6	623	1.110	1.882
Analisi chimiche di emissioni da impianti	-	-	800	1.200	1.300
Analisi chimiche e microbiologiche delle acque	160	107	1.452	2.058	2.566
Analisi chimiche e microbiologiche di sedimenti, biota e fanghi	29	-	313	450	700
Analisi chimiche di TCDD e affini	174	-	293	520	2.470
Controlli biotossicologici	-	228	2	201	-
Controllo rifiuti	5	5	7	-	1
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	144	-	58	168	101
Pesticidi	21	-	-	-	-
Radiazioni ionizzanti	-	-	-	2	-
Radiazioni non ionizzanti	-	-	-	-	-
FARMACI					
Albumina e altri emoderivati	1	7	1	6	486
Analisi elementari	2.800	2.683	-	-	2.000
Diagnostiche <i>in vitro</i>	213	229	223	459	415
Fermentazioni	-	-	-	-	111
Immunoglobuline	73	41	44	154	202
Liofilizzazioni	-	-	-	33.110	1.061
Presidi chimici	-	-	1	-	108
Presidi medico-chirurgici	400	166	181	139	204
Prodotti vari	-	-	-	9	23
Servizi di microanalisi	-	-	-	900	-
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	3	-	3	2	-
- Vaccini batterici	76	84	56	-	134
- Vaccini virali	311	168	131	185	203
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	-	3	2	203	-
- Vaccini batterici	11	30	16	83	2
- Vaccini virali	37	34	19	11	2
Soluzioni infusionali	6	26	6	-	-
Sostanze ad azione curarizzante	-	1	-	-	-
Specialità medicinali	20	129	689	122	98
Sterilizzazioni terreni	-	-	-	150	-

XIII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Tabella 5a. - Segue

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
FARMACI					
Cosmetici	2	3	-	4	4
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	1.337	1.289	1.597	3.116	2.072
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1.105	754	994	1.023	756
Identificazione e tipizzazione di virus influenzali	55	-	83	58	-
Produzione microrganismi per impiego sperimentale e di laboratorio	-	-	-	117	-
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	105	105	50	80	200
Sorveglianza	1	3	3	3	-
VARIE	-	-	-	11	127
Totale	10.980	9.195	9.439	47.133	19.990

Tabella 5b. - Pareri 1992-1996

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI					
Alimenti conservati, additivi e contaminanti	20	13	95	16	33
Alimenti lipidici	4	9	8	3	10
Biotossicologia	5	10	10	30	-
Chimica dei cereali	20	14	6	1	18
Contaminazione da contenitori	-	-	30	40	24
Dietetici	5	10	10	7	16
Microbiologia degli alimenti	6	12	37	5	46
Residui di sostanze chimiche e anabolizzanti	-	15	5	-	-
Revisioni di analisi chimiche, microbiologiche e parassitologiche	109	280	483	171	-
Tecnologie alimentari	12	14	20	7	35
AMBIENTE					
Ambienti confinati	8	-	9	2	1
Amianto ed altre fibre minerali	1	7	7	18	6
Emergenze chimiche/sicurezza industriale	28	12	15	278	11
Inquinanti delle acque	6	-	48	69	141
Inquinanti atmosferici	5	-	20	22	13
Inquinanti del suolo e fanghi	5	-	24	63	14
Mutagenesi/cancerogenesi	24	31	3	7	6
Pesticidi	355	36	64	27	42
Radiazioni ionizzanti	12	11	11	9	8
Radiazioni non ionizzanti	14	21	15	38	32
Rilascio deliberato di organismi geneticamente modificati	-	-	-	58	137
Sterilizzazioni	-	-	-	-	153
Valutazioni chimico-tossicologiche	51	74	105	64	129

Tabella 5b. - Segue

Settori e tipi di attività	1992	1993	1994	1995	1996
FARMACI					
Additivi per uso zootecnico	5	15	5	20	-
Albumina e altri emoderivati	24	17	800	791	221
Certificati analisi Cat Gut	-	-	-	63	-
Diagnostici <i>in vitro</i>	825	866	13	25	1
Epidemiologia veterinaria	-	-	14	10	30
Immunoglobuline	41	18	16	15	2
Presidi medico-chirurgici	614	596	390	362	263
Procedure di concertazioni comunitarie	-	-	-	15	26
Prodotti vari	-	-	-	22	-
Sieri e vaccini per uso umano:					
- Sieri	7	10	2	9	6
- Vaccini batterici	8	23	12	14	-
- Vaccini polisaccaridici	-	-	-	-	-
- Vaccini virali	-	9	6	-	-
Sieri e vaccini per uso veterinario:					
- Sieri	2	-	2	-	-
- Vaccini batterici	5	34	15	10	126
- Vaccini virali	78	30	9	15	20
Soluzioni infusionali	5	-	1	-	-
Specialità medicinali	198	84	340	222	313
Cosmetici	10	17	27	12	17
MALATTIE INFETTIVE					
Diagnostica e sorveglianza immunologica di malattie infettive	6	12	402	566	-
Identificazione e tipizzazione di microrganismi patogeni	1	16	97	5	-
MALATTIE NON INFETTIVE					
Diagnostica	-	-	-	-	95
Sorveglianza	-	-	-	-	1
Terapia	-	-	-	-	2
SPERIMENTAZIONE ANIMALE					
Autorizzazioni in deroga	-	-	116	103	103
VARIE	110	77	312	212	774
Totali	2.629	2.393	3.604	3.368	2.875

Tabella 5c. - Ispezioni 1992-1996

Settori	1992	1993	1994	1995	1996
ALIMENTI	58	121	147	204	71
AMBIENTE	21	7	42	2	90
FARMACI	20	3	-	28	32
MALATTIE INFETTIVE	-	10	8	12	11
VARIE	-	-	-	8	1
Totali	99	141	197	254	205

*Controlli e attività
di consulenza sui farmaci*

L'attività di consulenza nel settore del farmaco è stata concentrata in maggior misura sugli espletamenti previsti dal DPR 754/94, articolo 1 lettera *c* (ex art. 1, secondo comma, lettera *l* della Legge 519/1973), relativi all'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Tabella 6), nonché nella formulazione di pareri e controlli su richiesta del Ministero della Sanità, o di altri enti pubblici nazionali ed internazionali. Inoltre, sono stati espressi pareri per l'autorizzazione all'avvio degli studi clinici pilota e quelli sulle reazioni avverse dei farmaci.

Tabella 6. - Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione 1992-1996

Pratiche pervenute	1992	1993	1994	1995	1996
espletate:					
- con parere favorevole	31	14	6	20	5
- con parere non favorevole	29	-	-	2	1
in corso di esame	8	6	3	10	17
restituite al Ministero	2	2	-	1	2
Totale	70	22	9	33	25

Gli espletamenti previsti dal DPR 754/94 (articolo 1, lettera *c*) hanno una notevole rilevanza a livello nazionale in quanto rappresentano una tappa limitante per l'avvio degli studi di farmacologia clinica con i medicinali di nuova istituzione in Italia. I decreti di attuazione, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e DM 25 agosto 1977) sono ormai obsoleti e debbono essere armonizzati con le linee guida emanate a suo tempo dalla CEE. Il Laboratorio di farmacologia dell'Istituto ha coordinato, con esperti nazionali del settore, la stesura di un nuovo testo del decreto per regolamentare le procedure di autorizzazione dell'avvio degli studi clinici nelle varie fasi di sviluppo di un nuovo farmaco.

L'Istituto ha poi svolto un ruolo importante nell'attivare iniziative volte a regolamentare le modalità di acquisizione delle informazioni sulle reazioni avverse dei farmaci e la qualità delle informazioni.

In relazione all'attività di controllo sui farmaci, l'Istituto attualmente aderisce alla "Pharmaceutical inspection convention". È questa un'organizzazione europea istituita nell'ambito della "European network of official medicines control laboratories", che ha lo scopo di uniformare i sistemi di controllo attualmente adottati nei singoli stati e di favorire la cooperazione e lo scambio di informazioni tra i laboratori accreditati dalle autorità competenti, mettendo in comune le diverse competenze scientifiche e disponibilità tecnologiche per il controllo dei farmaci, sia in fase di registrazione, sia durante la loro commercializzazione. In base alle proprie attività di ricerca nel settore della chemioterapia antitumorale e agli approcci metodologici di cui dispone, l'Istituto ha dato la propria disponibilità ad effettuare controlli su agenti chimici e biologici ad attività farmacologica mediante: 1) test *in vitro* e saggi biologici; 2) test microbiologici; 3) rivelazione di residui di materiale particolato.

Alcuni esperti dell'Istituto hanno partecipato, presso l'Agenzia di registrazione dei farmaci europea "European Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMEA) a Londra, ai lavori del Comitato per le specialità medicinali (CPMP) e dei gruppi di lavoro su "sicurezza", "efficacia" e "farmacovigilanza" afferenti al Comitato stesso. Dal 1° gennaio 1995, infatti, i laboratori ufficiali di controllo dei farmaci (OMCL) dei paesi membri dell'Unione europea debbono essere disponibili ad effettuare accertamenti e controlli su richiesta dall'EMEA. Gli stessi laboratori di controllo dei paesi dell'Unione europea debbono raggiungere un mutuo riconoscimento mediante l'applicazione di procedure di lavoro (standard di qualità) basate su linee guida internazionali.

A quanto sopra va aggiunto il diretto coinvolgimento del personale dell'Istituto ai lavori della Farmacopea europea e della "Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea nazionale" che, oltre ad un impegno non indifferente, ha richiesto un cambiamento del modo di intervento stesso in questa attività. Si è reso infatti necessario un coordinamento dell'attività che i singoli esperti esplicano nell'ambito dei gruppi di lavoro presso la Farmacopea europea e nazionale.

Linee guida sulla terapia genica e cellulare

Il rapido progresso della biologia molecolare e della biotecnologia al quale assistiamo da qualche anno ha permesso di disegnare scenari di intervento nuovi e molto importanti. Uno di questi è la terapia genica, cioè la possibilità di interventi medici a scopo terapeutico a livello del patrimonio genetico delle cellule viventi: si aprono così nuove frontiere per malattie gravi, che fino ad oggi hanno avuto scarse o inefficaci possibilità terapeutiche.

Le tecnologie disponibili oggi permettono di prospettare la correzione di difetti genetici sostituendo al gene "malato" il gene "sano", l'introduzione di geni tossici all'interno di cellule tumorali, oppure di geni in grado di conferire alle cellule sane la resistenza a farmaci altrimenti per esse letali.

Appare a tutti evidente che la terapia genica costituisce quindi un approccio nuovo, dove la rapida evoluzione delle conoscenze della scienza di base viene affiancata dall'altrettanto pressante richiesta di applicazione pratica, pur nella consapevolezza dei possibili rischi. Proprio questa sua caratteristica ha comportato la riduzione dell'intervallo tra lo sviluppo preclinico e la sperimentazione clinica, rispetto agli approcci farmacologici tradizionali.

Nella comunità internazionale c'è un generale accordo sul fatto che, allo stato attuale delle conoscenze, la terapia genica sia ancora sperimentale e da limitarsi alle cellule somatiche, con l'esclusione quindi delle cellule della linea germinale. Inoltre, la sua sperimentazione clinica viene sottoposta all'esame di appositi organismi regolatori in

molti paesi sia europei sia extraeuropei, i quali tengono in eguale considerazione gli aspetti scientifici e quelli etici.

Lo sviluppo corretto di questo nuovo settore della sanità italiana non può pertanto prescindere dalla valutazione costante del rapporto rischio-beneficio della sua applicazione.

Nel corso degli ultimi due anni l'attenzione dell'Istituto è stata volta in questa direzione, nella cornice normativa che gli attribuisce il compito di valutare la composizione e l'innocuità dei farmaci di nuova istituzione (DPR 754/94, art. 1, comma c).

La commissione che assolve a questo compito ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare linee guida per la presentazione dei protocolli clinici sperimentali di terapia genica nelle fasi I e VII. Le linee guida sono state stilate e pubblicate sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* (Vol. 9, n. 10, ottobre 1996), con la richiesta alla comunità scientifica italiana di commenti, critiche e suggerimenti.

Le linee guida sono rivolte a tutti coloro i quali intendono iniziare una sperimentazione clinica di terapia genica con prodotti ottenuti a livello sia industriale sia di laboratorio di ricerca, con intenti terapeutici, diagnostici o profilattici.

La documentazione da presentare dovrà contenere:

a) la descrizione e la dimostrazione della qualità del prodotto (identità, purezza e assenza di contaminazione da agenti avventizi), del processo di produzione e dei controlli sui lotti;

b) la dimostrazione della tollerabilità e dell'efficacia precliniche;

c) una descrizione dettagliata del protocollo clinico, incluse anche informazioni sul "follow up" e sul consenso informato;

d) considerazioni in termini di salute pubblica relative al protocollo.

Un altro campo di intervento è quello della terapia cellulare somatica, in cui si prefigurano possibilità terapeutiche concrete, come riparare danni tissutali estesi provocati da ustioni, o effettuare il trapianto mirato di una popolazione cellulare altamente purificata.

La terapia cellulare somatica consiste nella somministrazione nel paziente di cellule umane, autologhe o eterologhe, e che abbiano subito un qualsiasi tipo di manipolazione *ex vivo*, come l'espansione *in vitro* o la selezione o la purificazione, e che possono poi essere crioconservate oppure reinfuse direttamente. Essa pone pertanto peculiari problemi di sicurezza per i reagenti usati e per le condizioni di manipolazione, oltre a quelli comuni con altre terapie altamente innovative come la terapia genica.

Anche su questo argomento, la commissione ha identificato una serie di esperti tra i ricercatori dell'Istituto che rappresentano le necessarie competenze e ha loro affidato l'incarico di elaborare le linee guida che forniscano indicazioni per coloro che vogliono iniziare protocolli sperimentali con cellule somatiche umane. Le linee guida sono state stilate e sono in corso di pubblicazione in modo da sottoporle come le precedenti al commento e alla critica della comunità scientifica italiana.

La documentazione richiesta dovrà contenere, oltre alla parte del protocollo clinico che è simile a quella sulla terapia genica:

- a) la dimostrazione della caratterizzazione (identità, purezza, sterilità) della popolazione cellulare;
- b) la descrizione delle manipolazioni effettuate e di tutti i reagenti usati, che devono rispondere a stringenti criteri di qualità e sicurezza;

- c) il piano e i risultati dei controlli sui lotti usati nel trattamento;
- d) la dimostrazione preclinica della tollerabilità e dell'efficacia.

*Controlli e ispezioni
sui trapianti d'organo*

E' continuata l'attività ispettiva, presso i centri ospedalieri per l'accertamento dei requisiti tecnici, degli esperti dell'Istituto nell'ambito dell'attività della Consulta tecnica permanente per i trapianti d'organo (Tabella 7).

Tabella 7. - Ispezioni effettuate e pareri espressi per il rilascio e/o rinnovo delle autorizzazioni al prelievo e al trapianto terapeutico* di parti di cadavere (Legge 2/12/1975, n. 644 e DPR 16/6/1977, n. 409) 1992-1996

Organi (prelievo e/o trapianto)	1992	1993	1994	1995	1996
Aorta	-	-	-	2	-
Cartilagine-auricolare	-	1	-	-	-
Cornea	15	15	-	-	-
Cuore	1	4	1	1	3
Cuore-polmone	-	2	-	2	1
Cute	-	-	1	-	3
Fegato	8	1	1	8	6
Fegato associato a rene	1	-	-	-	-
Homograft valvolari e vascolari	-	-	-	-	1
Intestino	1	-	-	-	-
Osso-cartilagine, tendine	2	-	-	-	2
Pancreas	8	1	-	9	1
Pancreas nel diabetico	1	-	-	-	-
Parti anatomiche osteo-articolari	1	-	-	-	-
Polmone	-	1	-	2	2
Rene	10	8	1	11	6
Rene pediatrico	-	-	1	1	1
Rene tra viventi	-	-	-	-	1
Rene, fegato, pancreas e intestino	-	1	-	-	1
Rene-pancreas	2	1	-	-	2
Segmenti osteoarticolari	-	-	-	-	1
Segmenti vascolari-valvolari	-	-	-	1	3
Urete	1	-	-	-	-
Valvole cardiache	-	-	-	-	1
Totale	51	35	5	37	35

* 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.

L'andamento positivo dell'attività di prelievo e di trapianto, registrato negli ultimi quattro anni, viene ulteriormente confermato dai dati del 1996. Si osserva, infatti, un aumento, anche se in termini più contenuti rispetto al 1994 e 1995, sia del numero di donatori per milione di abitanti (salito a 11,0 da 10,1 dell'anno precedente) sia del numero di trapianti per quasi tutti gli organi. La Figura 2, che mette a confronto il numero di donatori per milioni di abitanti nel 1996 con quello degli anni precedenti, suddividendo l'intero territorio in tre aree geografiche, mostra ancora chiaramente una non omogeneità tra le varie aree del paese. Pur in presenza di un aumento del numero dei donatori nelle regioni del centro e una situazione invariata a livello delle regioni settentrionali, che rimangono comunque a livello europeo, il divario tra il nord e il resto dell'Italia si conferma evidente. Soprattutto le regioni del sud non riescono a incentivare le donazioni in modo da colmare la forte differenza che sussiste con il resto del paese.

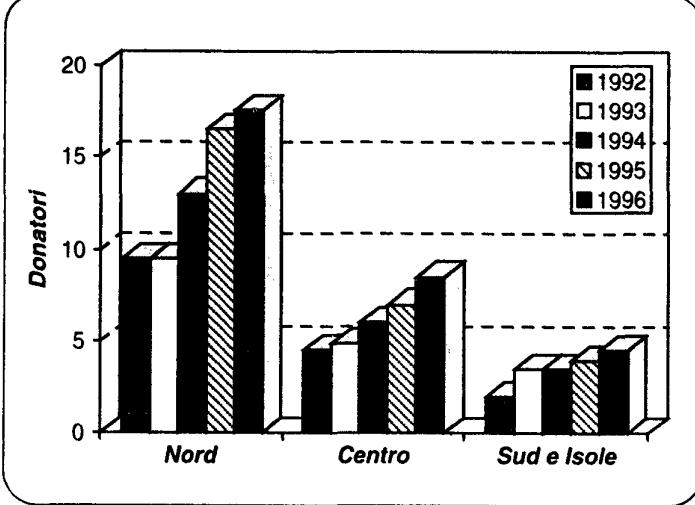


Figura 2. - Numero di donatori per milione di abitanti nelle tre aree geografiche negli anni 1992-1996

E' inoltre continuato lo sviluppo di una banca dati dei trapianti, che attualmente non è ancora organizzata in una rete telematica ma che si spera di attuare quanto prima. La raccolta e l'elaborazione di tali dati costituisce un'attività di grande interesse sanitario e scientifico. Tale attività andrà incontro ad un ulteriore sviluppo e ad una definitiva organizzazione nel prossimo futuro in quanto dovrebbe divenire lo strumento principale per la gestione, verifica e "follow-up" di tutta l'attività di trapianto.

Controllo sui "kit" diagnostici

Altra attività routinaria di controllo prevista per legge riguarda i "kit" diagnostici per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, anti-HCV e dell'HBsAg. Tale attività comporta la valutazione dei "kit" prima della registrazione come presidi medico-chirurgici e, per i "kit" per il rilevamento degli anticorpi anti-HIV, il controllo su ogni lotto di prodotto commercializzato.

Le continue innovazioni tecnologiche comportano relativi adeguamenti dei "kit" sottoposti al controllo e conseguentemente nuovi pareri da parte dell'Istituto sulle modifiche richieste finalizzate all'ottenimento di reagenti conformi ai progressi della ricerca sull'argomento. In tal senso la non previsione nel Decreto relativo al controllo dei "kit" per il rilevamento di anti-HCV e HBsAg del controllo lotto per lotto, come previsto per i "kit" anti-HIV, fa ritenere che, per tali reagenti, si possa verificare l'evenienza dell'inserimento sul mercato di preparazioni modificate, rispetto a quelle per le quali era stata ottenuta l'autorizzazione, senza il preventivo parere da parte dell'Autorità di controllo. Si ritiene che sarebbe opportuno prevedere anche per i "kit" relativi ai virus epatitici l'istituzione del controllo lotto per lotto da parte dell'Istituto, anche se questo comporterebbe un ulteriore aggravio dei compiti istituzionali. Tale controllo è stato attuato nel

*Controlli sulle radiazioni
e interventi finalizzati
alla radioprotezione*

1996, su base temporanea, in accordo con il Ministero della Sanità, per alcune preparazioni.

L'attività di controllo, parere ed intervento, finalizzata ai problemi di protezione sanitaria dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, si è articolata in: 1) partecipazione a commissioni nazionali e internazionali, gruppi di studio, comitati scientifici di enti o congressi nazionali e internazionali, partecipazione a iniziative comunitarie; 2) misure di campioni ambientali al fine di fornire risposte a quesiti di interesse generale a livello nazionale; 3) attività di promozione nell'ambito della protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, nonché di consulenza e di addestramento del personale tecnico dei Laboratori di riferimento regionali per il controllo della radioattività ambientale.

Va menzionata, in particolare, la continuazione dell'attività per il recepimento, nella legislazione nazionale, di ben sei direttive comunitarie in tema di tutela sanitaria dalle radiazioni ionizzanti. Diversi ricercatori dell'Istituto hanno lavorato (particolarmente sugli aspetti di radioprotezione dei pazienti) nelle varie fasi dell'iter che è sfociato nel DLvo n. 230 del 17 marzo 1995. La complessità dell'iter e l'imminenza della scadenza della delega al Governo per la preparazione dello strumento legislativo ha imposto modalità operative caratterizzate da improvvisi ed intensi picchi di attività. Questa ha incluso anche l'elaborazione in tempi brevissimi del parere dell'ISS, obbligatorio per legge. Si è poi svolta un'impegnativa attività di consulenza nei confronti del Ministero della Sanità per l'elaborazione di un certo numero di decreti applicativi del DLvo 230/95 stesso.

Si è consolidata, con la creazione di gruppi di studio a carattere nazionale, l'attività finalizzata al supporto della

radioprotezione in campo medico, per quanto riguarda la mammografia e le terapie che comportano l'uso di radiazioni ionizzanti. E' stata, inoltre, avviata un'attività in relazione all'assicurazione di qualità in radioterapia, con la partecipazione di diversi gruppi di fisici medici e radioterapisti operanti in ambito ospedaliero.

Per quanto riguarda la tematica della protezione dalle radiazioni non ionizzanti, l'attività istituzionale è risultata particolarmente intensa, legata all'ulteriore intensificarsi di un dibattito da diversi anni in corso sui possibili rischi sanitari connessi all'esposizione a campi elettromagnetici, di qualsiasi origine e caratteristica. In particolare, l'Istituto è stato impegnato in attività di consulenza a numerose amministrazioni dello stato o autorità regionali e strutture sanitarie locali in relazione a problemi legati a nuove tecnologie, come ad esempio i sistemi automatizzati per il controllo degli accessi o i sistemi di telefonia mobile.

Nel corso del 1995 inoltre è stato istituito, presso il Dipartimento della protezione civile, un gruppo di lavoro per la revisione del programma nazionale di previsione e prevenzione del rischio nucleare, che ha predisposto una bozza di tale programma in vista della sua approvazione da parte della "Commissione grandi rischi".

Per quanto riguarda, infine, la revisione del Piano nazionale di emergenza, sulla base delle osservazioni formulate dalle regioni, è stata predisposta una seconda versione del Piano stesso. L'attività di ricerca scientifica di base e di consulenza allo stato e alle regioni è stata accompagnata da un'attività di promozione culturale e di consulenza su temi di radioprotezione, sia a livello nazionale che comunitario.

Controllo sui vaccini

L'Istituto svolge i controlli previsti per legge su ogni lotto dei vaccini batterici e virali per uso umano e veterinario

commercializzati in Italia o prodotti da industrie italiane e destinati a mercati esteri (in gran parte acquistati dall'OMS e destinati ai programmi di vaccinazione nei paesi in via di sviluppo). Tali controlli comportano la valutazione dei protocolli di produzione e controllo forniti dalle ditte produttrici e l'esecuzione di prove sperimentali, su campioni di vaccino prelevati durante varie tappe della produzione, atte a valutare l'innocuità e l'efficacia dei vaccini stessi.

Nel corso del 1995, si è proceduto alla revisione delle tecniche di controllo sui vaccini in modo da uniformarle a quanto stabilito a livello comunitario, sebbene, anche nel 1996, non sia stata ancora ufficialmente introdotta in Italia la procedura europea del "batch release" sui vaccini che contempla, nell'ambito dell'Unione Europea, il mutuo riconoscimento dei controlli effettuati da un Laboratorio di controllo europeo.

*Emergenza
intossicazione botulinica
da alimenti industriali*

Nel 1996 si è registrato un notevole incremento delle notifiche (>150%) dei casi di botulismo rispetto agli anni precedenti. Questo fatto, già di per sé rimarchevole, desta ulteriore interesse perché alcuni dei casi sono stati associati al consumo di alimenti di produzione industriale tra cui anche derivati del latte. Si tratta di un evento assolutamente eccezionale per il nostro paese dove il botulismo è stato "tradizionalmente" legato al consumo di conserve di produzione domestica. Pertanto, di seguito si riepilogano alcuni aspetti degli episodi in cui sono rimasti coinvolti gli alimenti industriali, dato anche il notevole impegno di lavoro che essi hanno comportato per l'Istituto.

Botulismo da mascarpone. I casi pervenuti all'osservazione del Centro nazionale per la diagnosi di botulismo dell'Istituto Superiore di Sanità si sono verificati in quattro città del Sud Italia ed hanno globalmente interessato otto persone, di cui 7 di sesso maschile, di età compresa tra i 6 e i 24 anni. Le inchieste epidemiologiche hanno identificato

come probabile causa dell'intossicazione un dolce "tiramisù", preparato in casa con il mascarpone, o il mascarpone stesso.

I sintomi neurologici sono comparsi dopo 12-24 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto, associati a cefalea, nausea, vomito. Per l'insufficienza respiratoria che è sopravvenuta a seguito dell'intossicazione, i pazienti sono stati intubati e sottoposti a respirazione artificiale. In uno, malgrado la terapia rianimativa, è sopravvenuto un aggravamento delle condizioni generali che ne hanno causato il decesso. Tutti i pazienti sono stati trattati con siero trivalente. Tossina botulinica tipo A è stata evidenziata in 2/4 dei campioni di siero e in 2/8 dei tamponi rettali di tutti gli otto pazienti.

I residui di mascarpone appartenenti a due diverse marche prodotte nello stesso stabilimento, acquistate dai parenti del primo e secondo episodio negli stessi due negozi dove erano state comperate le confezioni utilizzate per preparare il dolce, contenevano tossina botulinica tipo A e spore di *C. botulinum* dello stesso sierotipo.

Campioni di mascarpone ritirati dal commercio (circa 2.000 campioni), appartenenti a vari lotti di produzione, sono stati analizzati dall'ISS. I risultati delle analisi hanno confermato la contaminazione da spore di *C. botulinum* tipo A in molte confezioni integre, comprese quelle sequestrate presso lo stabilimento di produzione. La positività è stata riscontrata nelle produzioni a partire da quelle con scadenza 24 settembre e a quelle con scadenza 15 novembre.

Il *C. botulinum* può entrare nella catena di produzione del latte come contaminante ambientale.

E' verosimile che il mancato riconoscimento del rischio derivante dalla contaminazione della materia prima possa essere stato alla base della presenza delle spore nel prodotto finito, data l'insufficienza dei trattamenti termici utilizzati per la produzione del mascarpone. Per contro, la distruzione della flora vegetativa derivante dal trattamento termico adottato per la produzione del mascarpone ha eliminato un riconosciuto

fattore di controllo del *C. botulinum* nei prodotti lattiero-caseari, l'antagonismo microbico.

Botulismo da tonno. Tre casi di botulismo segnalati in Puglia alla fine del 1996 sono stati associati al consumo di tramezzini a base di tonno. Le indagini svolte dall'ISS sul tonno in scatola prelevato presso l'esercizio dove i pazienti avevano consumato il pasto hanno rilevato la presenza di spore di *C. botulinum*. A seguito di tale risultato è stata sequestrata una enorme quantità di tonno importato dalla Costa d'Avorio e sospesa l'importazione della produzione proveniente dallo stesso impianto in tutti i paesi dell'Unione europea. La causa della contaminazione è stata una insufficiente sterilizzazione di un lotto di produzione.

Botulismo da olive. Quattro casi di botulismo, due nelle Marche e due nel Veneto, sono sopravvenute a seguito del consumo di olive in salamoia e nere dolci prodotte da due diverse aziende nazionali. Le analisi svolte presso l'ISS sui reperti biologici e su campioni di olive (> 400 campioni) hanno confermato la presenza di spore e tossina botulinica nei pazienti e, rispettivamente, la contaminazione delle olive dolci con le spore del *C. botulinum* e quelle in salamoia sia con la tossina che con le spore.

*Laboratorio comunitario
di riferimento*

La base normativa, alla quale vanno ricondotti i compiti del Laboratorio comunitario di riferimento (CRL) per i residui operante presso l'ISS, consiste in alcuni provvedimenti principali, tra cui vanno menzionati le Direttive CEE 96/22/CE e 96/23/CE, le decisioni del Consiglio 93/256/CEE e 93/257/CEE. In coerenza con ciò, il CRL deve coordinare l'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) e l'adozione di schemi di controllo di qualità (CQ) ed assicurazione di qualità (AQ) nell'ambito dei Laboratori nazionali di riferimento (LNR), deve fornire agli LNR procedure analitiche convalidate e, in generale, un adeguato supporto tecnico, organizzare circuiti interlaboratoriali di valutazione delle prestazioni degli LNR, tene-

re corsi di addestramento per il loro aggiornamento e per l'adeguamento dei laboratori periferici, arbitrare le eventuali controversie che insorgessero tra gli stati membri dell'Unione europea e inoltre collaborare strettamente con il programma comunitario "Standards, measurements and testing (SMT)" per aumentare, dovunque possibile, l'armonizzazione delle strategie sperimentali e la standardizzazione delle procedure per la quantificazione dei residui in piena conformità alle funzioni rispettive.

Il CRL operante presso l'ISS, ora al quarto anno di attività, ha già intrapreso sotto questo profilo numerose attività, alcune delle quali rivestono un rilievo particolare, e precisamente:

1) Organizzazione di saggi collegiali per valutare le prestazioni degli LNR. Ad oggi, quattro esercizi sono già stati completati, mentre il quinto e il sesto sono stati condotti a termine, ma non sono ancora stati esaminati in riunioni *ad hoc*, come fatto per gli altri.

Sia nel caso degli elementi in traccia che delle sostanze organiche lo schema adottato prevede l'aumento graduale delle difficoltà, passando da soluzione dei soli determinandi d'interesse a campioni che simulano la composizione della matrice dei materiali in esame dopo il consueto trattamento di mineralizzazione o di estrazione, per terminare con l'analisi dei campioni reali. Attraverso questo processo si rende possibile l'identificazione degli scostamenti più rilevanti dai criteri di assicurazione di qualità e, in generale, dalla buona pratica di laboratorio e ciò, a sua volta, porta all'adozione di opportune misure correttive.

Un aspetto non irrilevante in questo contesto è dato dalla conduzione di ispezioni presso gli LNR per accertare il grado di trasferimento dei criteri di CQ e AQ nelle attività quotidiane.

2) Preparazione e aggiornamento costante dei manuali di metodi analitici in uso presso ciascun LNR. E' superfluo dire che la loro periodica revisione è uno degli esiti attesi e

consiste nella valutazione delle prestazioni citate al punto 1) precedente. Ulteriori manuali sono stati compilati per fornire agli LNR informazioni aggiornate e selezionate circa le metodiche più recenti in merito alla determinazione degli analiti summenzionati. A tale scopo, i dati di interesse per gli LNR vengono desunti dai servizi di documentazione disponibili, con particolare attenzione agli aspetti innovativi introdotti dalle procedure descritte, all'accuratezza e alla precisione raggiungibili e alle possibilità di standardizzazione;

3) Miglioramento dei metodi esistenti e sviluppo di nuove procedure per il superamento delle attuali limitazioni nell'analisi dei residui, con particolare riguardo ai problemi di speciazione chimica e alla preparazione e certificazione di materiali di riferimento ideati per le specifiche necessità degli LNR.

*Nuove metodologie
per valutare il rischio
da sostanze chimiche*

Tale settore riguarda sia lo sviluppo di metodologie alternative o complementari per accettare le caratteristiche di rischio intrinseche delle sostanze chimiche, e la loro estensione a nuovi campi di applicazione (sviluppo peraltro richiesto dall'evoluzione della materia oltre che da specifiche direttive CEE o da raccomandazioni di organismi internazionali), sia lo studio o la messa a punto di metodologie chimiche innovative da applicare ai problemi moderni e alla loro più attuale dimensione.

In tale contesto è da considerare la necessità di disporre di metodi adeguati, per validità e selettività, all'esame di composti in tracce o in ultratracce, alla speciazione delle forme chimiche, all'individuazione delle forme attive (es. composti chiralici) capaci di produrre modificazioni nei sistemi biologici o ambientali, alla miniaturizzazione e all'automazione dei procedimenti analitici.

Ne consegue anche che periodicamente (e ad intervalli sempre più brevi data l'accelerata dinamica del settore) dovrà essere modificata la strumentazione esistente, il cui

mancato aggiornamento porterebbe ad una rapida caduta di possibilità scientifiche e di competitività degli studi e degli stessi controlli.

E' infatti da considerare che in modo sempre più puntuale si dovrà pervenire alla valutazione del rischio basandosi sulla conoscenza dei meccanismi mediante i quali si genera un danno, mettendo cioè in relazione gli effetti evidenziati con una o più sostanze capaci di causarli e di cui si dovrà accettare in modo sicuro la natura e la quantità, ancorché a livello di tracce.

In una società industrializzata vi è infatti il vasto problema della costante immissione nell'ambiente, in situazioni normali, di decine di migliaia di sostanze chimiche. A queste sostanze la popolazione è esposta per tutto l'arco della vita attraverso l'atmosfera, gli alimenti, l'acqua, per contatto, ecc. Le nostre conoscenze sull'impatto ambientale e sulla salute dell'uomo per l'esposizione a dosi relativamente basse di diverse sostanze chimiche sono molto limitate.

E' quindi necessario un notevole impegno sul piano della ricerca, finalizzandola a raccogliere informazioni riguardo alle caratteristiche chimico-fisiche delle sostanze, al tipo di effetto, al destino ambientale oltre che alle ripercussioni sul piano industriale ed economico di queste conoscenze.

Si deve poi tenere conto non solo del prodotto finito, ma anche dell'intero ciclo produttivo. E' infatti da osservare che la maggior parte degli incidenti industriali hanno avuto conseguenze per l'ambiente e per la salute non perché si è immesso nell'ambiente il prodotto finito, ma perché l'incidente ha provocato la fuoriuscita dei prodotti intermedi tossici o di prodotti secondari particolarmente tossici.

Quindi la valutazione del rischio associato ad un prodotto deve anche tenere conto del ciclo produttivo, delle materie prime e degli intermedi coinvolti.

Lo sviluppo di più adeguate metodologie analitiche, comprese quelle applicabili ai prodotti ottenuti da processi

*Preparati fitosanitari
e controllo
sui contaminanti chimici*

biotecnologici, costituisce pertanto una esigenza irrinunciabile, concreta e già attuale.

L'attività tradizionalmente svolta dall'ISS nella trattazione delle problematiche sanitarie connesse con gli antiparassitari è stata ribadita dal recente DPR n. 754 (art. 1, lettera f). Tale attività tiene conto degli orientamenti e dei programmi di analoghi organismi internazionali e in particolare degli indirizzi dell'Unione europea che su tale settore ha prodotto importanti direttive sia per l'impostazione delle problematiche tossicologiche e ambientali, sia per la trattazione uniforme della materia a livello operativo e applicativo.

Molto incisivi sono stati gli interventi della UE per la definizione dei requisiti per l'ammissibilità di nuove sostanze attive, per la problematiche dei livelli di esposizione massima ammissibile per gli operatori, per l'esposizione alimentare e ambientale, principi uniformi da utilizzare per l'individuazione dei relativi parametri.

Il Decreto legislativo del 17 marzo 1995, n. 194 (pubblicato sulla *Gazzetta ufficiale* del 27 maggio 1995) di recepimento della direttiva CEE 91/414 e delle direttive connesse all'omologazione europea dei prodotti fitosanitari, prevede specifici compiti dell'Istituto, oltre a quelli relativi alla partecipazione alle Commissioni di studio e di valutazione delle sostanze attive di nuova autorizzazione o alla revisione di quelle già autorizzate (Regolamento CEE 3600/92).

In particolare, l'art. 17 di detto decreto legislativo prevede che il Ministro della Sanità adotti piani nazionali triennali (comma 4) per : "a) il controllo e la valutazione, mediante indagini coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità, di eventuali effetti derivanti dall'utilizzazione dei prodotti fitosanitari sulla salute degli operatori addetti alla produzione, alla distribuzione e all'applicazione dei preparati stessi, nonché sulla salute della popolazione esposta a residui di sostanze attive di prodotti fitosanitari negli alimenti, nelle

bevande e nell'ambiente"; e inoltre: "c) il controllo e la valutazione mediante indagini svolte dall'Istituto Superiore di Sanità di eventuali effetti dovuti alla presenza simultanea di residui di più sostanze attive nello stesso alimento o bevanda con particolare riferimento agli alimenti per la prima infanzia soggetti a specifica normativa..." e, successivamente (comma 5): "Le regioni e le province autonome trasmettono i risultati dei piani di cui al comma 4, lettera *a*) dell'Istituto Superiore di Sanità e quelli di cui al comma 4, lettera *b*) all'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente"; e anche (comma 6): "L'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente valutano, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, i risultati delle indagini di cui al comma 5 e formulano proposte di eventuali misure cautelative ai ministeri interessati". Per questi aspetti l'ISS ha già presentato le proprie proposte al Ministero della Sanità per la valutazione da parte della "Conferenza stato-regioni".

E' da rilevare, inoltre, che una direttiva analoga (Biocidi) è in corso di approvazione presso il Consiglio CEE, con impostazione e indirizzi analoghi a quelli sopra descritti, ma mirata alla definizione dei rischi sanitari dei prodotti utilizzati nel settore domestico, civile e industriale. Anche da tale direttiva deriveranno nuovi compiti per l'ISS, quali: sviluppo ed adozione di protocolli sperimentali per i saggi tossicologici, di efficacia, di stabilità, saggi analitici, valutazione e classificazione dei rischi sanitari ed ambientali.

L'Istituto svolge anche una vasta attività di revisione di analisi di varie categorie di contaminanti chimici in substrati alimentari diversi, secondo quanto previsto dalle norme vigenti e con le tariffe di cui al DM 6 marzo 1992 e successive integrazioni, per quanto riguarda i residui di pesticidi in substrati alimentari o i preparati antiparassitari, le cessioni da materiali in contatto con gli alimenti, i metalli tossici, la composizione e la correttezza dell'etichettatura di preparati pericolosi. Su tale settore si è verificato un notevole

le incremento, sia a seguito dello sviluppo delle normative specifiche anche comunitarie, sia in conseguenza di più ampi interventi delle strutture periferiche del Servizio sanitario nazionale.

Nel campo dei residui di pesticidi l'incremento delle revisioni di analisi ha fatto anche seguito all'emanazione del DM 23 dicembre 1992 con il quale, in recepimento della Direttiva 90/642/CEE, è stato individuato un vasto programma di controllo nazionale, il cui coordinamento tecnico è stato affidato all'ISS.

Inoltre l'Istituto coordina e partecipa ai circuiti di qualità predisposti dall'Unione europea (Direttive 90/642/CEE e 96/738/CE) per residui in alimenti animali e vegetali, e, a livello nazionale, coordina le attività degli organi periferici del Servizio sanitario nazionale per la definizione delle metodiche analitiche per le diverse categorie di contaminanti chimici e per l'attuazione dei circuiti di qualità e della buona pratica di laboratorio.

Il DLvo 267 (del 30 giugno 1993) sul riordinamento dell'Istituto prevede che l'Istituto stesso svolga funzioni di certificazione o di accreditamento dei Laboratori di prova e degli organismi di certificazione previsti da norme comunitarie e da trattati internazionali nel settore della sanità pubblica. L'ISS è il Laboratorio nazionale di riferimento (LNR) per i residui.

*Prevenzione
e sicurezza del lavoro*

La nuova normativa sulla sicurezza pone al centro dell'azione di prevenzione il lavoratore che, da un lato, deve essere messo in condizione di tutelarsi dai rischi per la propria sicurezza, ma d'altra parte esso stesso diventa attore della prevenzione dal momento che è responsabile delle sue inadempienze o delle sue azioni scorrette al fine della sicurezza per sé e per chi lavora intorno a lui. Quindi nella nuova ottica della legge la responsabilità della sicurezza

viene ripartita ai differenti livelli dell'organizzazione del lavoro: il lavoratore passa dal diritto alla formazione all'assunzione di una propria responsabilità sul problema sicurezza; d'altra parte l'organizzazione deve promuovere una specie di circolo di qualità totale permanente sulla questione sicurezza. Il pieno utilizzo della legge e dei suoi strumenti, per l'argomento che tratta e per i suoi contenuti innovativi che la caratterizzano, si pone come fattore di forte impatto con le dimensioni organizzative e culturali dei luoghi di lavoro. L'organizzazione del lavoro all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità si è sempre sviluppata con una struttura verticale, i laboratori, e programmi orizzontali multidisciplinari. In ambito così strutturato, il Servizio di prevenzione e sicurezza sul lavoro dell'ISS, proprio in funzione delle sue caratteristiche e competenze, si pone in maniera orizzontale rispetto alle strutture precedentemente descritte. Una esemplificazione di quanto fin qui detto è stata la preparazione e la compilazione della valutazione del rischio da parte dei laboratori e servizi.

Per rendere possibile questo lavoro che ha impegnato tutti i laboratori nell'identificazione, valutazione e protezione dei rischi presenti al loro interno, è stato necessario istituire una rete di referenti per i problemi della sicurezza fra tutti i laboratori e servizi. Per informare questo gruppo sugli adempimenti richiesti dalla legge e sull'identificazione dei rischi, sono stati organizzati alcuni incontri su tematiche specifiche a cura di esperti interni all'Istituto che hanno collaborato con il servizio nell'organizzazione di questi incontri.

Questo sforzo collettivo ha portato ad affrontare razionalmente la problematica e ha permesso di integrare in uno schema organico i singoli aspetti esaminati secondo criteri coerenti ed unificati. Più precisamente, una parte del lavoro è stata dedicata ad aspetti specificamente generali, comuni

ai diversi laboratori e curata per lo più dall'Ufficio tecnico, che su questa indagine ha prodotto una mappatura per tutti gli aspetti strutturali e generali dell'ISS (impianti elettrici, vie di fuga, antincendio, ecc). In un secondo tempo si è passati a disegnare la mappatura dei rischi presenti nelle aree dei laboratori in larga misura differenziati tra loro sia per tipologia di competenze, di lavorazione e di specifiche esigenze di prevenzione e sicurezza, sia per attività che per tipo di rischi. La scelta quindi di individuare due aree di competenza nell'ambito della valutazione dei rischi è detta dalla tipologie diverse dei rischi presenti; infatti le valutazioni sulle caratteristiche tecniche e impiantistiche sono di carattere prettamente ingegneristico-tecnico e quindi di competenza dell'Ufficio tecnico. Inoltre, gli interventi di adeguamento alle normative esistenti pongono problemi di tipo operativo in quanto gli interventi necessari in questo ambito sono essenzialmente di carattere coordinato e generale.

Questa organizzazione di tipo orizzontale ha permesso al Servizio di prevenzione e sicurezza del lavoro di instaurare rapporti di reciproca collaborazione e di supporto per specifiche tematiche con quasi tutte le strutture laboratoriali presenti nell'Istituto. Questo lavoro permetterà non solo la stesura dell'aggiornamento della valutazione dei rischi ma anche metterà in grado l'Istituto di affrontare i numerosi problemi legati alla sicurezza e alla prevenzione dei rischi con la collaborazione di tutte le strutture scientifiche interne, per poter promuovere anche all'esterno in strutture similari gli stessi protocolli di interventi sperimentati nei suoi laboratori.

Questo sforzo comune ha permesso, entro il 1996, di operare tutte le valutazioni e programmare gli interventi per adempiere a quanto previsto dalla recente normativa sugli ambienti di lavoro.

*Sistema per l'assicurazione
della qualità*

Le Direttive europee, che implicano l'attività dei laboratori ufficiali di controllo, danno come dettame perentorio il conformarsi ai principi generali di buona pratica di laboratorio, al fine di garantire la competenza tecnica del laboratorio, la qualità dei dati e la possibilità di mutuo riconoscimento dei risultati delle analisi.

Le predette Direttive danno come riferimento di massima le norme europee della famiglia EN45000, la cui versione italiana ufficiale è rappresentata dalla famiglia di norme UNI CEI 45000. Tali norme hanno la validità di una serie di generiche affermazioni di principio che, qualora seguite, assicurano i requisiti minimi essenziali per garantire la "qualità", nel senso succitato, dei laboratori.

Il DLvo n. 267 del 30 giugno 1993 attribuisce inoltre all'Istituto Superiore di Sanità, tra le altre, la funzione di accreditamento di laboratori di prova, di certificazione di produttori e di prodotti in materia di sanità pubblica. Quindi è di particolare rilievo il fatto che l'Istituto, nella molteplice figura di ente di accreditamento, di certificazione di sistemi di qualità, di certificazione di prodotti e quale organo di controllo, si conformi a principi generali che assicurino il corretto funzionamento dei laboratori al proprio interno ed uniformino l'evidenza esterna dell'Istituto in tutte queste attività, che d'ora in poi saranno sintetizzate con i termini accreditamento e/o certificazione.

L'Istituto deve predisporre ed attuare un sistema procedurale che sviluppi i dettami delle norme europee, eventualmente integrate da altri schemi normativi che riguardino le corrette pratiche delle diverse attività nei vari laboratori.

Questo sistema ha il nome corrente di "assicurazione della qualità" (SAQ). In estrema sintesi, il sistema è un insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie a garantire che l'attività soddisfi determinati requisiti di qualità.

I principali elementi del sistema sono: a) la struttura funzionale per l'applicazione delle procedure; b) la definizione delle responsabilità delle varie funzioni; c) le procedure che vanno dalle più generali, quali ad esempio la gestione dell'archivio o delle apparecchiature, fino alle istruzioni di dettaglio che vengono affidate al singolo operatore per la specifica operazione.

Tutti questi elementi vengono legati in un documento operativo che riguarda l'intera struttura e che è chiamato manuale della qualità.

E' evidente che, per una reale applicazione ai vari tipi di laboratori di tale struttura, è necessaria un'esplicitazione procedurale fino al minimo dettaglio, che può essere solo frutto della partecipazione culturale dei vari operatori dei laboratori.

Come sopra detto, un organismo preposto all'accreditamento e alla certificazione deve prevedere un sistema per l'assicurazione della qualità realizzato e redatto secondo le norme, eventualmente integrato con norme specifiche valide per il settore in cui l'organismo deve operare. In una situazione come quella dell'Istituto, che si configura verso l'esterno come una entità unica, ma che in realtà è costituito da molte unità operative diverse tra loro, il SAQ dovrebbe essere pensato come l'insieme di tanti SAQ, uno per ciascun settore.

Per una gestione omogenea ed economica delle attività comuni dei vari SAQ (a solo titolo di esempio, l'archivio per quanto riguarda lo smistamento dei campioni o la spedizione dei certificati), tutte le componenti dei vari SAQ, uguali fra loro, saranno gestite direttamente a livello centrale, mentre le parti specifiche, pur sotto una forma di coordinamento centrale, resteranno patrimonio dei singoli laboratori.

Attività culturale e didattica

I compiti dell'Istituto relativi alla formazione e all'aggiornamento del personale del Servizio sanitario nazionale si traducono in piani didattici annuali realizzati mediante la collaborazione di vari laboratori e servizi e della Segreteria per le attività culturali (SAC) dell'Istituto, che svolge un ruolo di coordinamento nella definizione e presentazione dei programmi didattici e nella organizzazione e gestione delle attività, proponendo iniziative metodologiche per la formazione dei formatori.

Ciò significa che l'attività didattica presso l'Istituto si è caratterizzata come un'esperienza integrata nell'attività di ricerca ma nel contempo gestita da una struttura centrale specialistica. La collaborazione della Segreteria per le attività culturali con altre strutture dell'Istituto ha consentito, in definitiva, lo svolgimento di attività didattiche multidisciplinari e intersetoriali, che hanno consolidato presso gli operatori dell'SSN il riconoscimento della funzione didattica propria dell'ISS.

Per quanto riguarda i corsi di specializzazione e aggiornamento in materia di sanità pubblica, è stato promosso e realizzato un programma di formazione dei formatori che, nel 1996, si è articolato in tre corsi: 1) organizzazione e profili professionali nelle strutture sanitarie; 2) progettazione nella didattica; 3) tecniche didattiche. Un quarto corso sulla valutazione delle attività didattiche sarà svolto in un prossimo futuro, per permettere ai partecipanti l'elaborazione di specifici progetti da analizzare durante il corso stesso. Alle iniziative tenutesi nel 1996, si è affiancato il "Corso sull'apprendimento per problemi", promosso dall'ICHM (International course for primary health care managers at district level in developing countries).

Complessivamente i corsi di specializzazione e aggiornamento, rivolti agli operatori dell'SSN (secondo quanto previsto dai seguenti articoli legislativi: art. 9 Legge 833/78, art. 1 DPR 754/1994), organizzati dal SAC nell'ambito

dei piani annuali dell'Istituto, sono stati 39 nel 1995 e 34 nel 1996. I partecipanti alle iniziative sono stati, nel 1995, 1.410 (660 uomini e 750 donne), mentre nel 1996 sono intervenuti 1.413 operatori (733 uomini e 680 donne).

La maggioranza di coloro che si sono iscritti e che hanno preso parte ai corsi è risultata costituita da laureati in medicina. Nelle Tabelle 8 e 9 vengono illustrati i dati in percentuale, dell'ultimo quinquennio, relativi al titolo di studio e agli enti di appartenenza dei partecipanti. Nella Tabella 10 viene riportata la distribuzione regionale delle domande di iscrizione e del numero dei partecipanti per gli anni 1995 e 1996. Si rammenta, a tale proposito, che la selezione dei partecipanti, fatta in base ai profili professionali risultanti dai *curricula* presentati, in relazione ai requisiti

Tabella 8. - *Distribuzione in percentuale dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento dell'Istituto Superiore di Sanità, negli anni 1992-1996, in funzione del titolo di studio*

	1992	1993	1994	1995	1996
Medicina e chirurgia	38	38	34	37	40
Scienze biologiche	16	18	15	18	17
Chimica	6	9	11	7	11
Medicina veterinaria	15	13	13	10	9
Altre lauree	14	14	17	17	13
Diploma	11	8	10	11	10

Tabella 9. - *Distribuzione in percentuale dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento dell'Istituto Superiore di Sanità, negli anni 1992-1996, secondo le diverse strutture di appartenenza*

	1992	1993	1994	1995	1996
Servizi territoriali	68	50	53	56	52
Servizi multizionali	10	12	15	7	15
Regioni, province, comuni	2	5	5	5	4
Università, enti di ricerca	10	14	11	14	13
Ministeri	4	3	4	6	5
ISS	5	15	11	11	10
Altro	1	1	1	1	1

Tabella 10. - Distribuzione regionale delle domande di iscrizione e dei partecipanti ai corsi di specializzazione e aggiornamento dell'Istituto Superiore di Sanità negli anni 1995-1996

Regioni	1995		1996	
	Iscrizioni	Partecipanti	Iscrizioni	Partecipanti
1 Piemonte	80	32	122	46
2 Valle d'Aosta	7	5	6	0
3 Lombardia	145	76	228	84
4 Trentino-Alto Adige	24	14	27	10
5 Friuli-Venezia Giulia	70	36	51	25
6 Veneto	123	50	200	77
7 Liguria	46	29	90	38
8 Emilia-Romagna	188	85	197	86
9 Toscana	195	90	304	88
10 Umbria	67	34	105	35
11 Marche	87	34	125	47
12 Lazio	1.300	634	1.679	519
13 Abruzzo	125	42	154	36
14 Molise	27	11	61	23
15 Campania	165	83	358	87
16 Puglia	60	26	148	40
17 Basilicata	29	6	48	13
18 Calabria	73	34	175	31
19 Sicilia	160	53	206	70
20 Sardegna	61	32	137	58
21 Estero	6	4	0	0
Totale	3.038	1.410	4.421	1.413

previsti da ciascun corso, tende, a parità di condizioni, ad assumere un'equa rappresentanza regionale, a favorire l'inserimento femminile, a garantire una proporzione adeguata di partecipazione relativamente alle aree di provenienza, per promuovere l'inserimento del personale delle aziende sanitarie di zone di maggiore disagio e di potenziale scarsità di occasioni formative alternative.

I docenti e gli esercitatori che hanno preso parte all'attività risultano come segue: personale dell'ISS (1995: 288 unità, 50%; 1996: 206 unità, 51%) e personale esterno (1995: 286 unità, 50%; 1996: 195 unità, 49%), proveniente

da università ed enti di ricerca, dall'SSN, da ministeri vari, da organismi internazionali e da enti diversi, da regioni e province.

Al fine di acquisire elementi generali di riflessione per migliorare l'organizzazione e la didattica è proseguita la distribuzione ai partecipanti di questionari semistrutturati da compilare in modo anonimo, che prevedono domande a risposta chiusa e aperta. Le domande a risposta chiusa hanno richiesto l'opinione dei partecipanti sulla durata e validità del corso, sul metodo di lavoro, sul coordinamento dei temi trattati, sul materiale didattico consegnato, sulla concreta possibilità di utilizzazione di quanto appreso, sull'utilità di prove di verifica individuale dell'apprendimento. In una sezione separata è stato poi richiesto ai partecipanti di esprimersi in forma libera sugli aspetti del corso ritenuti positivi e su quelli negativi o suscettibili di miglioramento.

I dati relativi al 1995 comprendono 1.082 questionari compilati, pari al 77% del totale del numero dei partecipanti, mentre nel 1996 i questionari sono stati compilati da 1.046 partecipanti (84% del totale).

Infine, per dare continuità ad un processo iniziato formalmente nel 1982 relativo alla "pianificazione dell'insegnamento in sanità pubblica", si è data adesione ad una attività della Scuola superiore della pubblica amministrazione sulla progettazione ed attuazione di un Laboratorio permanente a livello nazionale, per una effettiva e concreta cultura della formazione nel settore pubblico.

In merito alle attività congressuali, a partire dal 1995 si è messa in atto un'attività di informatizzazione dei dati di partecipazione e la distribuzione di una scheda di opinioni dei partecipanti, per registrare l'indice di gradimento delle attività. Si ritiene, infatti, che l'elaborazione di tali dati possa fornire elementi utili sull'utenza pubblica e privata

che interviene alle manifestazioni promosse e ospitate dall'ISS.

Nel 1995 si sono tenuti 57 congressi/convegni, dei quali 11 a carattere internazionale; degli stessi, 17 risultano ospitati, per un totale di 92 giornate congressuali. Nel 1996 si sono tenute 74 manifestazioni di tipo congressuale, di cui 19 a carattere internazionale e 14 ospitate, per un totale di 133 giornate.

I congressi organizzati dall'Istituto sono stati 22 nel 1995 e 44 nel 1996, mentre quelli organizzati congiuntamente con altre istituzioni sono stati 18 nel 1995 e 16 nel 1996.

Per la maggior parte dei congressi organizzati dall'ISS è stato utilizzato il supporto organizzativo del SAC oltre a personale interno ai singoli laboratori proponenti, mentre solo per 2 nel 1995 e 3 nel 1996 dei congressi organizzati con altri enti si è fatto ricorso, per l'organizzazione, ad agenzie esterne.

Complessivamente, nel corso degli ultimi anni si è verificato un discreto aumento nel numero delle manifestazioni organizzate o co-organizzate dall'Istituto, come si può rilevare nella Tabella 11, che riporta i dati, riferiti all'ultimo quinquennio, relativi al numero dei congressi, dei corsi, delle conferenze/seminari e delle riunioni di commissioni.

Tabella 11. - Congressi, corsi e seminari tenuti in Istituto 1992-1996

	1992	1993	1994	1995	1996
Congressi	41	52	49	57	73
Corsi	48	42	53	48	48
Conferenze e seminari	59	63	80	90	60
Riunioni di commissioni	49	40	88	125	109

Attività di documentazione

Le attività svolte dal Servizio documentazione dell'Istituto si sono rivolte in parallelo, e talvolta con azione sinergica, sia verso l'utenza interna all'Istituto, sia verso l'utenza esterna con lo scopo di coprire, per quanto possibile, gli interessi documentari in campo medico-sanitario del paese.

A livello interno, l'esperienza acquisita in anni di esercizio ha suggerito di potenziare l'accesso agli archivi "on line" dando, ove possibile, la preferenza alle basi che trasmettono il testo completo del documento selezionato. Particolarmente rilevante, fra le più recenti fonti di informazione ad interrogazione "on line" a disposizione dell'utenza, è l'OLIS (OECD OnLine Information System) che, sviluppato dall'Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), consente l'accesso ai documenti ufficiali e alle statistiche OECD. Poiché tale organizzazione rende disponibili le informazioni che gestisce unicamente "on line", ne deriva che l'archivio in questione costituisce uno strumento d'aggiornamento indispensabile per i ricercatori dell'Istituto che partecipano ai lavori dell'OECD.

Questo "file" va ad aggiungersi a quelli già interrogati dal Servizio accessibili attraverso "host" internazionali quali National Library of Medicine (NLM), European Space Agency (ESA), Scientific Technical Network (STN), Knight-Ridder (Data-Star), European Commission Host Organization-Lussemburgo (ECHO), OMS, Italcable.

Nei confronti dell'utenza interna l'attività di recupero dell'informazione ha registrato nel 1996, rispetto all'anno precedente, un lieve aumento nelle ore di collegamento con diversi "host" (Tabella 12). Questo aumento può essere imputato al-

Tabella 12. - *Numero delle ricerche e ore di collegamento effettuate dal Servizio documentazione per gli utenti interni negli anni 1995-1996*

Anno	Ricerche on-line	Ricerche off-line	Ore di collegamento
1995	3.767	2.772	1.029
1996	3.287	3.000	1.101

l'impegno, da parte del Servizio, di ampliare qualitativamente e quantitativamente il parco delle basi di dati consultabili e di utilizzare eventualmente, in via sperimentale, fonti di informazione non ancora entrate nell'interrogazione di routine.

Riguardo alle modalità per richiedere ed ottenere le informazioni, nel corso degli ultimi due anni il Servizio documentazione ha attivato, a livello pilota, con alcuni laboratori, la possibilità di ricevere "on-line" richieste di ricerche bibliografiche e, una volta eseguita la ricerca, di trasferire le risposte direttamente sul personal computer del richiedente. Passando poi dall'interrogazione "on line" a quella dei CD-ROM e in particolare del Medline su disco ottico, si sottolinea che è proseguita su tale "archivio" la registrazione del posseduto della Biblioteca dell'Istituto, in modo da consentire all'utenza di conoscere immediatamente se il periodico contenente l'articolo selezionato è presente in Istituto e, in caso affermativo, la sua collocazione in Biblioteca.

Le ricerche bibliografiche effettuate su Medline, CD-ROM, per gli anni 1995-1996, ammontano a 210.

Per una informazione ancora più completa, nel corso del 1995 e del 1996 il Servizio si è attivato per essere in grado di offrire ai suoi ricercatori non solo l'indicazione bibliografica quanto più soddisfacente possibile, ma anche il documento originale nella sua interezza. Oggi le richieste di documenti vengono inoltrate alle due maggiori biblioteche internazionali che svolgono questo servizio: British Library/UK e National Library of Medicine/USA.

Per quanto riguarda l'attività extra-murale, il Servizio ha continuato la sua attività di Centro di riferimento italiano MEDLARS (sistema di analisi e recupero della letteratura biomedica prodotto e gestito dalla National Library of Medicine di Bethesda - USA). È proseguita l'azione di consulenza tecnica e scientifica ai centri già collegati al sistema, rispondendo alle innumerevoli richieste di assistenza, relative sia alla scelta degli archivi più idonei a rispondere a determinate tematiche, che alla messa a punto di strategie di ricerca di

particolare difficoltà. Inoltre, per gli utenti che si avvicinano per la prima volta al MEDLARS, viene organizzato annualmente un corso d'introduzione all'uso del sistema e di perfezionamento per settori specifici di interesse. Ad ulteriore specificazione, nella Figura 3 viene riportata, in percentuale, la tipologia degli utenti che accedono al sistema.

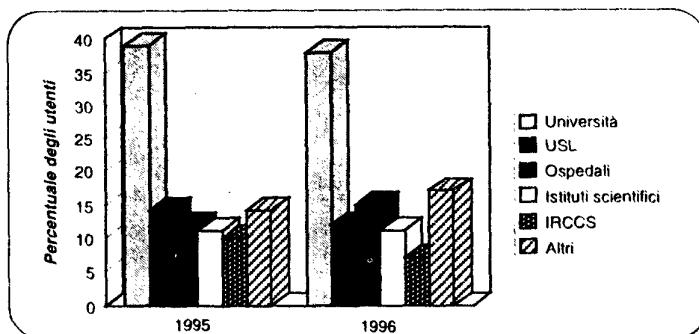


Figura 3. - Percentuale degli utenti che hanno avuto accesso al sistema MEDLARS, suddivisi per ente di provenienza, per gli anni 1995-1996

In egual misura, è proseguita l'azione di divulgazione ed incentivazione nei riguardi di istituzioni ed enti non ancora sensibilizzati al problema. A tale proposito, nel 1995 è stato offerto un ulteriore canale di informazione con l'apertura di una "home page" sul WWW dell'Istituto, in cui sono riportate informazioni essenziali sui contenuti delle basi MEDLARS e sulle relative modalità di accesso.

A livello nazionale, un evento destinato ad assumere grande rilievo, e sottolineare ancora una volta il ruolo primario del Servizio documentazione dell'Istituto nell'evoluzione dei processi di reperimento dell'informazione in Italia, deriva dall'entrata in vigore dei Decreti ministeriali del 5 maggio 1995 e del 28 giugno 1996, in virtù dei quali è stato attivato nel nostro paese l'accesso al Docline, sistema in grado di reperire documenti originali tra il posseduto di circa 3.400 biblioteche statunitensi. La National Library of

Medicine (NLM), autorità con poteri decisionali in fatto di Docline, aveva già identificato il Servizio documentazione dell'Istituto come unico interlocutore italiano in grado di accedere a tale sistema, ma solo a seguito dei citati decreti il Servizio ha potuto mediare l'accesso al Docline da parte di tutta la comunità italiana. In sostanza il Servizio agisce come punto focale per la raccolta di richieste che, via Internet, vengono inoltrate alla NLM. Questa, a sua volta, reperito il documento, provvede a spedirlo direttamente all'utente.

Nel corso del 1996 il Servizio ha richiesto alla NLM 103 articoli per conto dell'utenza italiana abilitata. Un altro passo in avanti nel recupero del documento originale tramite la NLM sarà effettuato nel corso del 1997 quando sarà pienamente operativo ARIEL, software in grado di trasmettere in tempo reale qualsiasi documento corredata anche di immagini, grafici e tabelle.

Biblioteca

L'attività della Biblioteca dell'Istituto, finalizzata a favorire il soddisfacimento dei bisogni informativi della comunità scientifica interna ed esterna all'Istituto, è stata svolta secondo direttive volte al raggiungimento degli obiettivi programmati:

- ampliamento delle raccolte documentarie, sia per assicurare la completezza dei fondi, sia per incrementare il patrimonio posseduto parallelamente all'estendersi degli orizzonti della ricerca scientifica;
- acquisizione di materiale in formato elettronico, in risposta alle aspettative di innovazione tecnologica degli utenti, nonché in adesione ad una politica di salvaguardia degli spazi;
- cooperazione con biblioteche di altri istituti scientifici, al fine di realizzare un'effettiva condivisione delle risorse documentarie attraverso l'interconnessione di cataloghi automatizzati, a livello nazionale ed internazionale;

- completamento della gestione automatizzata delle varie funzioni biblioteconomiche finalizzato, in particolare, al trattamento del materiale periodico;
- formazione dell'utenza, al fine di perseguire una migliore conoscenza delle fonti informative disponibili nonché una maggiore autonomia nella consultazione;
- aggiornamento professionale del personale mediante attività di studio e di ricerca e con la partecipazione a corsi e congressi di aggiornamento nel settore, allo scopo di raggiungere l'elevato standard di qualità ormai indispensabile nella gestione di una moderna struttura informativa.

In particolare, le procedure di automazione delle funzioni biblioteconomiche gestite dal sistema DOBIS/LIBIS, già avviate da diversi anni in collaborazione con il Centro elaborazione dati dell'Istituto, hanno ricevuto notevole impulso negli ultimi due anni. Si ricorda che la Biblioteca dell'Istituto è stata la prima in Italia tra i vari centri DOBIS/LIBIS ad attivare la gestione automatizzata delle pubblicazioni in serie; tale gestione consente di verificare la consistenza del periodico fino all'ultimo fascicolo e di evidenziarne le eventuali lacune (al momento risultano gestiti "on line" 2.753 titoli). A livello internazionale, in linea con una politica di cooperazione con altre istituzioni, la Biblioteca ha preso attivamente parte alle riunioni del Progetto CALIBRE che prevede l'interconnessione di tutti i sistemi DOBIS/LIBIS attualmente funzionanti in Europa. La Biblioteca, in quest'ambito, avrà il ruolo di Centro di riferimento nazionale.

Lo studio dei collegamenti in rete, principalmente in Internet, si è ulteriormente approfondito e ha consentito la consultazione dei cataloghi di biblioteche a livello internazionale, operazioni di "file transfer" per il recupero di archivi di dati (ad esempio dalle basi di dati dell'OMS di Ginevra) e l'utilizzazione della posta elettronica.

L'acquisizione di nuovi materiali fondamentali per la ricerca e lo studio ha richiesto la consueta attenzione alle finalità operative dell'Istituto e un aggiornamento costante delle tematiche più rilevanti della ricerca scientifica, anche tramite contatti diretti con i ricercatori. Tale attività si è tradotta nell'offerta di informazione sia di natura bibliografica sia sullo stato di avanzamento delle ordinazioni; sono stati, pertanto, individuati una serie di argomenti volti ad indirizzare l'acquisto più articolato del materiale librario e di quello su supporto ottico.

In particolare, per quanto riguarda le materie afferenti alla biomedicina, sono state acquistate molte opere relative ai campi delle neuroscienze, del comportamento degli animali, della genetica e della biologia molecolare nonché al settore epidemiologico ove sono stati evidenziati gli aspetti statistici delle patologie. Nel settore fisico-tecnologico, particolare importanza è stata data alla spettroscopia e alla risonanza magnetica nucleare, all'informatica e alle reti di comunicazione. La Figura 4 mostra il posseduto della Biblioteca per settore di appartenenza del materiale librario.

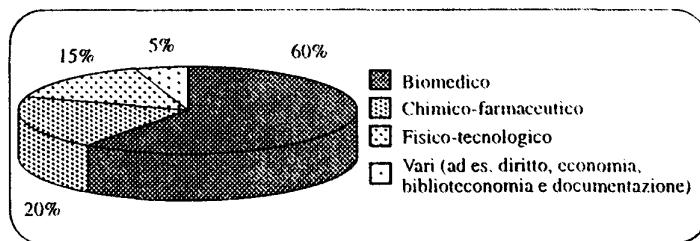


Figura 4. - Materiale librario posseduto dalla Biblioteca per settori disciplinari

Per quanto riguarda il materiale su supporto ottico (CD-ROM) si è proceduto all'acquisto di repertori bibliografici nonché di banche dati a testo completo tra cui raccolte di leggi italiane e comunitarie.

Attualmente i prodotti disponibili su CD-ROM per la consultazione hanno raggiunto la cifra di circa 50 unità. Relativamente alla copertura tematica sono ben rappresentati la biomedicina (Medline, Pascal, Science Citation Index), le scienze ambientali e la tossicologia (CAB Abstracts, Poltox II, Toxline Plus), la fisica nucleare (INIS) e la farmacologia (Drug Information full text, CCIS). Si è osservato un incremento costante delle ricerche bibliografiche su disco, a conferma dell'orientamento sempre più marcato dell'utenza interna verso la consultazione di questo tipo di materiale (Figura 5). Altrettanto favore ha incontrato da parte dei ricercatori interni l'addestramento all'uso delle basi di dati (nel corso del 1996 in media una ora al giorno è stata dedicata a tale attività) disponibili in Biblioteca.

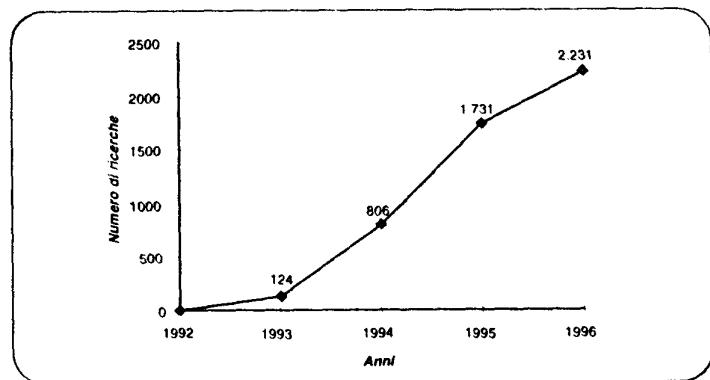


Figura 5. -Ricerche bibliografiche effettuate su CD-ROM in Biblioteca

Il flusso di utenza determinatosi nell'ultimo quinquennio ha consentito una valutazione di ordine sia quantitativo che qualitativo. Si stima che la media giornaliera di utenti della Biblioteca sia di circa 110 persone. L'analisi della tipologia di provenienza dell'utenza esterna (Figura 6) conferma, quindi, il ruolo di riferimento primario svolto dalla Biblioteca nell'ambito della ricerca biomedica.

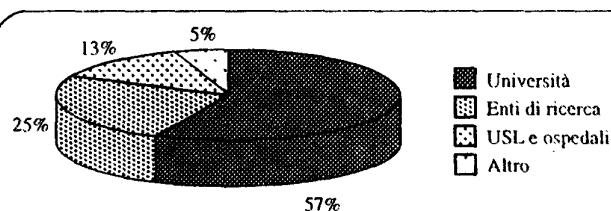


Figura 6. - Provenienza degli utenti esterni della Biblioteca

Attività editoriale

Il Servizio per le attività editoriali (SAE) ha l'obiettivo primario di rendere noti all'esterno i risultati degli studi e delle ricerche effettuate dai ricercatori dell'Istituto tramite diversi prodotti editoriali e dal 1995 anche tramite Internet.

Gli anni 1995 e 1996 sono stati dedicati a migliorare la qualità dei prodotti offerti; in particolare il servizio ha incrementato le sue attività nel settore della multimedialità con la produzione di nuovi prodotti, che vanno dalla progettazione di locandine, poster, copertine, opuscoli, alla realizzazione di audiovisivi, spot, cortometraggi, ecc.

Dal 1995 anche l'Istituto Superiore di Sanità è entrato nella rete Internet tramite il sistema World Wide Web (WWW). La chiave di accesso è la seguente:

<http://www.iss.it/iss/welcome.htm>

Lo spazio dedicato all'Istituto (versione in lingua italiana) comprende attualmente: a) struttura dell'Istituto con descrizione dei compiti e delle attività dei laboratori e servizi; b) elenco delle pubblicazioni edite dall'Istituto e loro presentazione; c) testo completo dei numeri del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* a partire dal giugno 1995; d) testo completo di alcune pubblicazioni edite dall'Istituto di carattere divulgativo (ad esempio, alcuni numeri della serie *Strumenti di riferimento*); e) elenco dei registri/archivi nazionali attivati presso l'Istituto e descrizione di alcuni di essi; f) informazioni scientifiche (documenti prodotti dai laboratori/servizi

dell'Istituto e relativi ad attività istituzionali di ricerca e controllo svolte e/o in fase di svolgimento); g) elenco dei corsi organizzati dall'Istituto; h) descrizione estesa della Biblioteca e del sistema MEDLARS, nonché delle attività svolte dal SAE.

Presso il SAE è, inoltre, operante la base di dati specializzata "Bibliografia ISS", contenente notizie di letteratura grigia e spoglio di periodici, collegata con il Servizio bibliotecario nazionale. La realizzazione di una base di dati di questo tipo ha permesso la gestione automatizzata di tutta la produzione scientifica prodotta dal personale dell'Istituto. Vengono inserite, in tale archivio, sia le richieste di autorizzazione alla pubblicazione, sia tutte le pubblicazioni edite dai ricercatori dell'Istituto nella letteratura italiana e straniera afferenti ai diversi progetti di ricerca istituzionali, che sono a tal fine soggettate, classificate e catalogate. Naturalmente questi documenti sono visibili anche dall'utenza esterna all'Istituto. Sono, inoltre, immessi tutti i dati relativi alle pubblicazioni non convenzionali dell'Istituto, quali i *Rapporti ISTISAN*, la *Serie Relazioni*, gli *ISTISAN Congressi*, gli *Strumenti di riferimento* e a tutti gli articoli apparsi sugli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. La Figura 7 illustra quanto è stato detto.

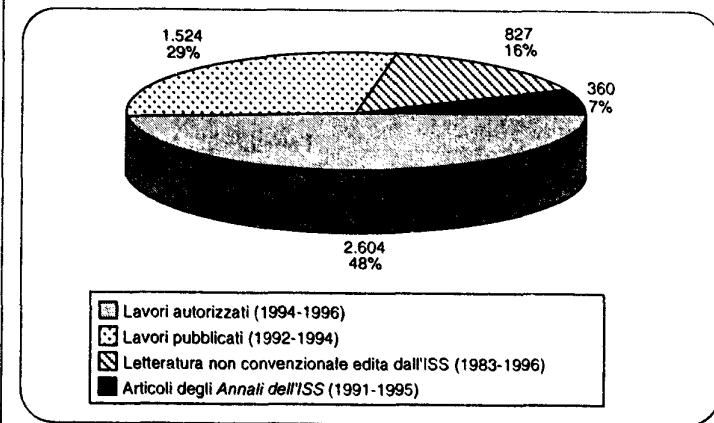


Figura 7. - Contenuto della base di dati al 1996

L'architettura della base di dati permette l'interrogazione su entrambe le basi di letteratura grigia e di spoglio, oppure separatamente su una sola base, tramite un'unica schermata di ricerca. Questo tipo di ricerca combinata permetterà, per esempio, al personale dell'Istituto interessato di avere la situazione aggiornata sia sui contributi già pubblicati, sia sui lavori in corso di stampa. Sono previsti campi di ricerca primari per l'interrogazione integrata su entrambe le basi di dati e campi di ricerca filtro per l'interrogazione dei documenti di letteratura grigia o di spoglio dei periodici.

Riguardo agli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, si segnala che, malgrado il calo del numero di abbonamenti protrattosi a partire dal 1992 (n. 194) fino al 1995 (n. 92), si è verificata nel 1996 una seppur lieve inversione di tendenza (n. 106 abbonamenti) che potrebbe essere interpretata come indice di un'iniziale ripresa della rivista. Si è proceduto pertanto ad un'analisi più puntuale degli obiettivi della rivista (incentrata sulla produzione di fascicoli monografici per lo più in inglese) e del tipo di utenza a cui è diretta. Lo studio è stato effettuato mediante la consultazione di alcune basi di dati a carattere internazionale, che selezionano accuratamente gli articoli per ciò che riguarda sia i settori di interesse sia l'originalità dei lavori, allo scopo di verificare quali di queste citino gli *Annali* e quanti articoli vengano citati nel corso di un determinato anno (Tabella 13).

Tabella 13. - Numero di articoli degli Annali in alcune basi di dati per gli anni 1992-1996

Basi di dati	1992	1993	1994	1995	1996*
MEDLINE	85	85	56	60	35
PASCAL	-	-	42	62	36
CHEMAB	23	27	28	38	20
CAB	18	3	2	15	3

* I dati relativi al 1996 risultano incompleti in quanto alla data della ricerca effettuata sulle basi di dati, solo i primi due fascicoli dell'anno erano stati stampati.

In merito al *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, il bollettino mensile dell'Istituto dedicato prevalentemente all'informazione corrente sulle attività istituzionali e sugli sviluppi delle ricerche e degli studi in corso, si segnala un incremento costante del numero delle richieste di invio. La lista di spedizione consta attualmente di 1.355 indirizzi, di cui 103 sono all'estero (addetti scientifici, istituti italiani di cultura, ecc.).

Nel 1995 è nato un nuovo supplemento al *Notiziario: Strumenti di riferimento*. La serie, contenente materiale di immediata consultazione (cataloghi, bibliografie, elenchi di indirizzi, ecc.), è stata accolta molto favorevolmente dai ricercatori dell'Istituto, sia per quanto riguarda la veste grafica e il formato, sia ovviamente per il contenuto.

Anche in merito ai rapporti tecnici prodotti dall'Istituto si registra, relativamente all'ultimo biennio, un sensibile aumento delle richieste da parte dell'utenza. Nella Tabella 14 sono riportati i dati relativi a tutte le serie prodotte dall'ISS.

Tabella 14. - Numero dei rapporti pubblicati negli anni 1992-1996, suddivisi per serie

	1992	1993	1994	1995	1996
<i>Rapporti ISTISAN</i>	33	40	37	40	44
<i>Serie Relazioni</i>	3	4	6	5	7
<i>ISTISAN Congressi</i>	3	6	6	4	4
<i>Strumenti di riferimento*</i>	-	-	-	7	2
<i>Rapporti interni</i>	1	1	1	1	2
Fuori serie	-	-	-	1	1
Totale	41	51	50	58	60

* *Editi dal 1995*

Gli anni 1995 e 1996 sono stati, inoltre, anni di intensa attività e impegno nell'ambito dell'ideazione e produzione di opuscoli sulle attività dell'Istituto. Nel 1995 si è dato

inizio a una nuova serie, *Informazione e prevenzione*, intesa a divulgare al grande pubblico tematiche sanitarie di ampia rilevanza ai fini di svolgere un'efficace forma di prevenzione. Tra gli opuscoli pubblicati si segnalano quelli sull'epatite virale, sull'attività di prelievo e di trapianto di organi in Italia, sull'influenza e sul Telefono Verde AIDS.

L'attività grafica si è sviluppata, nel 1995, su due temi principali: 1) malaria e 2) trapianti.

Sul primo tema l'attività è consistita nella realizzazione di un esempio di programma interattivo per i paesi del terzo mondo. Sempre su questo tema è stato realizzato il documentario "L'Istituto Superiore di Sanità nella lotta contro la malaria"; questo documento è stato anche mostrato in occasione del Seminario su "Recenti tematiche in biologia e medicina", tenutosi in Istituto il 28 marzo 1996, organizzato dall'ISS con il patrocinio del Museo della Scienza e dell'Informazione Scientifica (Musis) di Roma.

In occasione della "Giornata mondiale della sanità" (7 aprile 1995) organizzata dall'OMS, è stato, inoltre, realizzato lo spot pubblicitario "Obiettivo 2000. Un mondo senza polio". Lo spot è stato mandato in onda su emittenti nazionali (RAI 2, TMC, Canale 5).

Nel 1996 è stato realizzato un film con la relativa colonna sonora sulla zanzara tropicale, *Aedes albopictus*; il film è stato proiettato in occasione del Convegno tenutosi in Istituto il 15 maggio 1996, organizzato dal Laboratorio di parassitologia, su "Strategie per la sorveglianza e il controllo di *Aedes albopictus* in Italia".

Sono stati, inoltre, realizzati due nuovi spot pubblicitari riguardanti i trapianti di organo.

ATTIVITA' DI RICERCA

Progetti d'Istituto

L'attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità è stata fondata, fino al 1995, su programmi costruiti entro linee autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti che operano nell'Istituto e validate dal Comitato scientifico. Le ricerche, fin dalla metà degli anni '80, sono state organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno consentito il conseguimento di risultati scientifici di rilievo.

I piani scientifici quinquennali (*Ambiente; Farmaci; Patologia infettiva; Patologia non infettiva; Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari; Sicurezza d'uso degli alimenti*) fissano solo gli obiettivi scientifici descrivendo il bilancio preventivo per ciascun anno, gli aspetti di spesa e non quelli di programma, resi ora possibili dal DPR 21 settembre 1994, n. 754.

Il citato regolamento prevede agli articoli 6 ed 8 che l'attività dell'Istituto venga indirizzata da un piano triennale. Il piano triennale è un documento di programma che deve identificare attività scientifiche, priorità, risorse umane e finanziarie. In analogia agli atti programmatori dello Stato italiano, tale piano deve intendersi come un piano di scorrimento rispetto al piano annuale che, oltre alle indicazioni delle risorse per le attività programmabili, deve contenere la ripartizione delle risorse per le attività non programmabili (controlli, pareri, ispezioni, ecc.). In tale contesto la Corte dei conti e la Ragioneria generale hanno più volte richiamato l'Istituto alla necessità di arrivare alla ripartizione del bilancio per programmi, corredando tali programmi delle risorse umane e finanziarie per l'attuazione degli stessi.

L'esperienza maturata negli scorsi anni con i tradizionali progetti di ricerca d'Istituto ha suggerito di limitare la durata dei progetti a tre anni e di stimolare la presentazione delle nuove proposte di ricerca non all'interno di un quadro preformato di progetti e sottoprogetti ma all'interno delle

grandi aree tematiche derivanti dai bisogni sanitari del paese, identificate sia dal Piano sanitario nazionale che dai programmi di ricerca biomedici ed ambientali dell'Unione europea.

Le principali aree tematiche identificate sono:

- Area 1: Farmaci
- Area 2: Tecnologie biomediche
- Area 3: Disturbi mentali e neurologici
- Area 4: Tumori
- Area 5: Malattie infettive e parassitarie
- Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
- Area 7: Genetica umana
- Area 8: Sangue
- Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
- Area 10: Salute e ambiente
- Area 11: Radiazioni
- Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
- Area 13: Garanzia della qualità
- Area 14: Altro (formazione, bioetica, ecc.)

Le proposte di ricerca, presentate nel 1996 dai ricercatori dell'Istituto, sono state sottoposte al parere del Comitato scientifico, incaricato di valutare con particolare attenzione la validità scientifica del progetto, la congruità delle risorse finanziarie richieste, le risorse umane disponibili per la realizzazione del progetto proposto.

Dopo tale parere, il bilancio sarà impostato per programmi ed obiettivi. Il Comitato scientifico sarà altresì chiamato a valutare annualmente i risultati conseguiti prima che il bilancio per l'anno successivo sia deliberato dal Comitato amministrativo.

Si riporta, di seguito, una breve sintesi dell'attività di ricerca svolta nell'ambito dei sei piani scientifici quinquennali nel 1995 e nel 1996. Il 1996 deve essere considerato, per ciò che è stato poc'anzi detto, un anno di transizione nel passaggio da programmi scientifici basati su linee di ricerca autonomamente proposte a programmi per obiettivi.

**Progetto
Ambiente**
Coordinatore:
Angelo Carere

Il progetto quinquennale di ricerca "Ambiente", articolato in 15 sottoprogetti (più un progetto speciale "Struttura della materia") per un totale di 106 linee di ricerca, ha realizzato gli obiettivi prefissati, con risultati pienamente soddisfacenti. Essendo praticamente impossibile entrare, in questa breve nota, nel dettaglio dei risultati ottenuti a livello delle singole linee di ricerca, si ritiene opportuno riassumere per sommi capi gli obiettivi e i contributi più significativi ottenuti a livello dei sottoprogetti.

Il sottoprogetto 1 "Antiparassitari e sostanze pericolose", articolato in 9 linee di ricerca, ha completato le indagini di tipo chimico-analitico (stima dell'assunzione di pesticidi tramite la dieta, studio della contaminazione alimentare e ambientale da pesticidi, determinazioni analitiche di sostanze e preparati pericolosi, esposizione ad agenti tossici in giocattoli), tossicologico (genotossicità, embriotossicità e tossicità riproduttiva maschile di pesticidi selezionati) ed epidemiologico (rischio oncogeno ed embriotossico da pesticidi), realizzando risultati apprezzabili.

Il sottoprogetto 2 "Bioelementi ed ambiente", articolato in 11 linee di ricerca, basate su studi su bioelementi quali Ni, Cr, Hg, Cd, Se, Cu, Zn, Al, Sn, ha realizzato gli obiettivi previsti, sottolineando l'importanza crescente degli aspetti di speciazione chimica da un lato e del controllo di qualità dall'altro. Lo sviluppo di nuove metodologie analitiche ha permesso la determinazione di elementi anche a livello di ng/g in matrici d'interesse sia biologico che ambientale. I risultati ottenuti contribuiscono a migliorare le conoscenze sia sull'esposizione umana e biodisponibilità che sui meccanismi di azione.

Il sottoprogetto 3 "Fibre e polveri minerali", articolato in 5 linee di ricerca, ha realizzato interessanti contributi completando le indagini epidemiologiche sul mesotelioma

pleurico associato alla produzione di cemento-amianto, gli studi sull'esposizione ad inquinanti atmosferici in soggetti umani con diverse esposizioni a polveri e al fumo di sigarette, gli studi di correlazione tra misure di concentrazioni di amianto mediante microscopia e diffrattometria a raggi X e, infine, promuovendo un programma di monitoraggio delle acque potabili in Italia, in riferimento alla presenza di amianto.

Il sottoprogetto 4 "Modelli e metodi di valutazione del rischio genotossico e cancerogeno", articolato in 9 linee di ricerca, ha ottenuto importanti contributi completando le indagini su: validazione e applicazione di saggi per rivelare il potenziale aneuploidizzante di sostanze chimiche; identificazione di lesioni premutagene indotte da cancerogeni alchilanti; ruolo di due sistemi di riparazione del danno al DNA sulla citotossicità e mutagenesi; caratterizzazione biochimica di alterazioni della replicazione indotte da sostanze chimiche genotossiche e non-genotossiche (promotori); studio di epidemiologia molecolare riguardante i fattori geneticici e ambientali del rischio di cancro della pelle (basalioma); caratterizzazione di spettri di mutazione indotti da cancerogeni modello e loro ruolo nell'identificazione di fattori ambientali di rischio; analisi di banche dati di mutagenesi e cancerogenesi e loro utilizzazione per analisi QSAR; uso di sistemi esperti e di modelli matematici per stime del rischio cancerogeno.

Il sottoprogetto 5 "Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico", articolato in 8 linee di ricerca, ha realizzato gli obiettivi programmati ottenendo risultati rilevanti nelle seguenti indagini: attività tossica espletata da sostanze usate nell'ambiente e in medicina umana e veterinaria, come nitroderivati, polialogenati, pesticidi e fungicidi; studio e messa a punto di sistemi cellulari modello per l'identificazione dei bersagli elettivi e dei meccanismi di azione; ruolo del metabolismo nei processi di attivazione e detossificazione di polialogenati; identificazione di biomarcatori specifici di effetti tossici nel tessuto epatico, in quello renale e nel

sistema riproduttivo; studio degli effetti teratogeni, embriotossici, sullo sviluppo e sul comportamento in animali da esperimento quali roditori e primati; ricerca e messa a punto di metodi e sistemi alternativi alla sperimentazione animale in tossicologia.

Il sottoprogetto 6 "Sostanze chimiche esistenti: selezione di priorità mediante modelli matematici e saggi di screening tossicologico", articolato in 4 linee di ricerca, ha completato le indagini programmate, relative ai seguenti obiettivi: selezione di classi di sostanze prioritarie (benzeni monosostituiti, aloalcani, aloaromatici) per interesse tossicologico e rilevanza ambientale; loro parametrizzazione multivariata con opportuni descrittori strutturali; sviluppo di modelli QSAR di tossicità acutistica e destino ambientale; produzione di basi di dati tossicologici *in vivo* e validazione di test *in vitro* di citotoxicità.

Il sottoprogetto 7 "Ecotossicità e destino ambientale", articolato in 8 linee di ricerca, ha realizzato interessanti contributi completando le seguenti indagini: studi ecotossicologici con particolare riguardo all'ecosistema acquatico; trasformazioni termiche e fotochimiche, destino e impatto ambientali di composti organici alogenati persistenti (es. pesticidi clorurati, PCB e diossine) e stima dell'esposizione umana; studi metabolici e tossicologici su pesci usati in ecotossicologia; qualità igienica di molluschi e organismi acquatici in relazione alla qualità microbiologica dell'ambiente; aspetti microbiologici e tossicologici di fioriture algali; inquinamento d'invasi per allevamento d'ittiofauna.

Il sottoprogetto 8 "Processi atmosferici e qualità dell'aria", articolato in 12 linee di ricerca, ha ottenuto risultati rilevanti completando le seguenti indagini: caratterizzazione chimica, fisica e genotossica del particolato atmosferico urbano; caratterizzazione chimica e genotossica di emissioni autoveicolari; monitoraggio ambientale, biologico e indagine epidemiologica di mortalità su benzinali romani;

messaggio a punto di una metodologia per il rilevamento degli idrocarburi policiclici aromatici in aree urbane.

Il sottoprogetto 9 "Qualità dell'acqua", articolato in 9 linee di ricerca, ha realizzato gli obiettivi previsti con indagini sui seguenti aspetti: problematiche igienico-sanitarie legate ai metaboliti di pesticidi lisciati; individuazione delle problematiche igienico-sanitarie legate alla corrosione batterica nelle reti idriche di distribuzione; standardizzazione di metodi di rilevamento di enterovirus in acque reflue e di uso umano; correlazioni tra presenza di Aeromonas nell'ambiente acquatico e indicatori di contaminazione fiscale.

Il sottoprogetto 10 "Qualità del suolo e rifiuti", articolato su 7 linee di ricerca, ha completato le seguenti indagini programmate: definizione di protocolli per la mitigazione dell'impatto ambientale delle discariche dei rifiuti urbani e industriali e per il riutilizzo di alcuni di essi; comportamento ambientale di polimeri plastici tradizionali e di quelli definiti "biodegradabili"; organizzazione del "Catasto nazionale dei rifiuti speciali"; sviluppo di metodi per il rilevamento di fibre di amianto in materiali massivi e rifiuti.

Il sottoprogetto 11 "Modelli di previsione dell'impatto delle sostanze chimiche sulla salute e sull'ambiente", articolato in 5 linee di ricerca, ha completato le indagini programmate con i seguenti risultati rilevanti: supporto all'OMS per i progetti "Concerns for Europe's tomorrow" e "Concerns for Italy's tomorrow"; messa a punto di sistemi computerizzati per la stima dell'esposizione a fattori di rischio; aggiornamento dei sistemi informativi sul rischio chimico; supporto per l'attività sugli "alti rischi" a livello regionale; studio di metodologia in risposta a quanto previsto dal DLvo 626/94 in materia di rischi nell'ambiente di lavoro.

Il sottoprogetto 12 "Epidemiologia ambientale", articolato in 3 linee di ricerca, ha ottenuto i seguenti risultati rilevanti: studio dell'esposizione professionale a cloruro di vinile monomero nelle fasi di produzione e polimerizzazione; ruolo delle esposizioni professionali nello sviluppo del

tumore dei seni nasali e paranasali e della vescica e ruolo delle suddette esposizioni tra le lavoratrici; mortalità per professione attraverso l'analisi di dati correnti (ISTAT); studio epidemiologico del rischio oncogeno tra i lavoratori dell'ISS.

Il sottoprogetto 13 "Radiazioni ionizzanti", articolato in 5 linee di ricerca, ha completato le indagini previste ottenendo i seguenti risultati principali: realizzazione di fasci di raggi X rispondenti alle norme UNI per 12 diverse energie equivalenti; applicabilità della dosimetria ad alanina per campi di fotoni, elettroni e protoni nel settore terapeutico; sviluppo di speciali dosimetri tridimensionali per radiazioni γ e protoni in relazione ad impieghi terapeutici; studio di diversi effetti biologici in cellule V79 irradiate con protoni e altri ioni leggeri; sviluppo di modelli biofisici dell'azione delle radiazioni; realizzazione di una "facility" di radiobiologia con raggi X molli; studi di suscettibilità alle rotture radioindotte del DNA in cellule prima e dopo differenziamento e studio di danni ossidativi alle membrane di cellule irradiate anche a dosi non letali; proposta di protocollo nazionale per il controllo di qualità in mammografia.

Il sottoprogetto 14 "Radiazioni non ionizzanti", articolato in 2 linee di ricerca, ha completato le ricerche programmate realizzando i seguenti risultati rilevanti: studio degli effetti dei campi magnetici a 50 Hz a livello di membrana cellulare di mioblasti di pollo e sulla proliferazione e citotossicità di linfociti umani; nell'ambito dei campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, sviluppo e applicazione di programmi di misurazione dell'assorbimento di energia durante esami diagnostici a risonanza magnetica nucleare nel feto e nelle donne in gravidanza, nonché valutazione del rischio delle esposizioni ai telefoni cellulari e alle stazioni base; misure di esposizione alla radiazione UV da sorgenti artificiali in ambiente di lavoro e in centri di estetica.

Il sottoprogetto 15 "Radioattività ambientale", articolato in 4 linee di ricerca, ha completato le indagini programmate realizzando i seguenti risultati principali: definizione della

dose media al cittadino italiano da radon "indoors" ottenuta in collaborazione con ANPA e 19 regioni, con un'indagine su un campione di 5.000 abitazioni e sua rilevanza rispetto alle dosi medie mondiali; valutazione del fattore di trasferimento del Cs-137 dalla dieta della madre al suo latte, con dimostrazione del minore significato sanitario della contaminazione del latte materno rispetto a quello vaccino; definizione di un progetto di fattibilità per il rilevamento aereo di contaminazione radioattiva e campionamento di particolato.

Infine, nell'ambito del progetto speciale "Struttura della materia", articolato in 6 linee di ricerca, sono stati realizzati gli obiettivi generali programmati, completando le seguenti indagini: sviluppo di modelli di comportamento di popolazioni neuronali nella corteccia premotoria, in relazione ad esperimenti su primati; simulazione della dinamica di macromolecole con studi sul ruolo delle interazioni non lineari nel meccanismo di trasporto dell'energia; studi sulle correlazioni tra modifiche strutturali indotte sul DNA da agenti fisici e chimici e variazioni conformazionali; determinazione di parametri termodinamici associati all'introduzione di un singolo danno indotto da UV in oligonucleotidi sintetici; elaborazione di una scheda elettronica e di un protocollo di comunicazione su fibra ottica per il sistema di controllo dell'acceleratore Dafne dell'INFN di Frascati; studio della teoria microscopica della struttura nucleare e dell'interazione elettrone-nucleo.

Riguardo alle prospettive future dell'attività dell'ISS nel settore "salute-ambiente" occorre anzitutto tenere conto della situazione creatasi con l'istituzione dell'Agenzia nazionale per la protezione dell'ambiente (ANPA), nonché delle funzioni delle Agenzie regionali, alcune delle quali già istituite, e delle USL. E' evidente la necessità di una concertazione ed una armonizzazione tra i Ministri della Sanità e dell'Ambiente. In tale contesto non è difficile individuare il ruolo dell'ISS in materia di salute e ambiente. In primo luogo, il DPR n. 754 del 21 settembre 1994, mirato al riordino dell'ISS (in applicazione della Legge delega n. 421

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

- "esercita attività di consulenza in campo ambientale per quanto attiene alla salute pubblica" (comma *b*);
- "esegue, nei casi previsti dalle leggi, accertamenti ispettivi, controlli di Stato e controlli analitici" (comma *d*; una parte consistente di questa attività, secondo l'esperienza corrente, riguarda l'ambiente);
- "compie accertamenti ed indagini di natura igienico-sanitaria in relazione all'assetto territoriale, aria, acqua, luoghi di lavoro" (comma *e*);
- "... elaborazione ed aggiornamento di norme per l'uso di sostanze e preparati chimici in agricoltura" (comma *f*, ultimo periodo);
- ed infine, "appronta ed aggiorna periodicamente l'inventario nazionale delle sostanze chimiche e preparati corredati dalle caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente" (comma *n*).

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

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

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

*Progetto
Farmaci
Coordinatore:
Marino Massotti*

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

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

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

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

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

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

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

Progetto
Patologia infettiva
Coordinatore:
Gianfranco Donelli

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

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

Tra i principali risultati del sottoprogetto "Epidemiologia dell'AIDS", vanno segnalati alcuni studi di notevole rilievo a cominciare da quello che ha visto il contributo di ricercatori dell'Istituto nell'ambito del Gruppo di studio europeo sull'AIDS, relativo alle differenze di sopravvivenza riscontrate in pazienti europei nel decennio 1979-1989; nel quadro dello studio italiano sulla sieroconvenzione è stata altresì studiata la progressione della malattia in 854 tossicodipendenti eterosessuali di ambedue i sessi; uno studio condotto in collaborazione con l'OMS ha riguardato poi la prevalenza dell'infezione da HIV e la frequenza di comportamenti a rischio in tossicodipendenti sotto trattamento e non di cinque città italiane; uno studio caso-controllo ha valutato, inoltre, il trattamento con metadone quale fattore determinante di riduzione del rischio di infezione da HIV tra i tossicodipendenti; di indubbio rilievo scientifico-sanitario, infine, i dati raccolti nell'ambito del sistema italiano di sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse.

Il sottoprogetto "Immunomodulatori, citochine e chemoterapia" ha contribuito anch'esso assai efficacemente allo sforzo di ricerca sull'AIDS con una serie di studi di elevato interesse applicativo: dalla valutazione clinico-micologica del fluconazolo nella profilassi secondaria della candidiasi esofagea in pazienti con AIDS; alla dimostrazione del ruolo protettivo dell'interleukina-2 nei riguardi dei fenomeni apoptotici cui vanno incontro le cellule infettate da HIV; alla comparazione delle prognosi a lungo termine di pazien-

ti con AIDS trattati e non con zidovudina; alla evidenziazione del ruolo dell'interferon-beta endogeno nella restrizione della replicazione di HIV in monociti-macrofagi umani. Di notevole interesse, sempre nello stesso sottoprogetto, sono risultate, inoltre, le ricerche sulle infezioni micotiche in altri ospiti immunocompromessi quali i pazienti neutropenici.

Dal sottoprogetto "Meccanismi di trasmissione dell'infezione" sono stati ottenuti dati di notevole rilievo diagnostico-epidemiologico quali quelli riguardanti la prevalenza delle infezioni da leptospira nella popolazione italiana; quelli relativi a incidenza e fattori di rischio in Italia per l'epatite acuta non-A, non-B e per l'epatite B nei bambini, nel personale sanitario e nei militari; quelli riguardanti lo studio dell'impatto delle infezioni da HIV nelle aree italiane endemiche di leishmaniosi viscerale e l'applicazione di nuovi regimi terapeutici per il trattamento delle leishmaniosi umane e animali; i dati sull'anofelismo residuo in Italia, con particolare riferimento alle regioni centro-meridionali, e più in generale i "trends" epidemiologici della malaria nel nostro paese; e, infine, in un settore di indubbio rilievo sanitario, anche per le pesanti implicazioni economiche, i dati epidemiologici relativi ai fattori di rischio, nelle unità di chirurgia e terapia intensiva, per le infezioni associate ai cateteri venosi centrali.

Nell'ambito del sottoprogetto "Meccanismi di virulenza" la tematica delle infezioni associate ai cateteri intravascolari è stata ulteriormente affrontata sul piano clinico-sperimentale, attraverso indagini microbiologiche ed ultrastrutturali su cateteri espiantati da pazienti ospedalizzati, volte ad individuare i fattori favorenti la colonizzazione microbica dei cateteri stessi. Di notevole interesse ed attualità nell'ambito dello stesso sottoprogetto sono stati, inoltre, gli studi sull'associazione tra sindrome emolitica uremica ed infezione da ceppi di *Escherichia coli* produttori di verocitotossina; sul meccanismo d'azione di alcune nuove esotossine prodotte da differenti batteri intestinali, sia aerobi che anaerobi; sulle tossinfezioni alimentari da *Salmonella*.

enteritidis; sulle coinfezioni rotavirus-poliovirus, sulle enteriti acute infantili da rotavirus e sul loro trattamento tramite somministrazione di immunoglobuline per via orale; e, infine, sull'attività *in vitro* di sei antibiotici intracellulari nei riguardi di ceppi di *Legionella pneumophila* isolati dall'uomo.

Il sottoprogetto "Modelli animali", in cui sono state convogliate tutte quelle ricerche per le quali era necessaria la messa a punto o la disponibilità di un idoneo modello sperimentale, ha prodotto anch'esso alcuni brillanti risultati che vanno dalla prima descrizione di un effetto enterotossico di *Cryptosporidium* sull'intestino umano; alle prospettive di profilassi vaccinale e trattamento farmacologico delle vaginiti da *Candida*, aperte dagli interessanti dati ottenuti impiegando un modello murino; alla definizione delle proprietà immunobiologiche di anticorpi monoclonali murini anti-Brucella. Di notevole interesse per le loro ricadute pratiche sono stati: 1) lo sviluppo del modello sperimentale di infezione con il SIV (virus collegato all'HIV) in scimmie (*Macaca fascicularis*) e gli studi condotti per valutare l'efficacia di preparazioni vaccinali e 2) l'impiego del modello Marmotta-hepadnavirus per lo studio di carcinomi epatici legati all'infezione con il virus dell'epatite B.

Le "Tecniche diagnostiche avanzate" sono l'oggetto del settimo sottoprogetto che annovera tra i suoi risultati di maggior rilievo la messa a punto di tecniche immunodiagnostiche avanzate per l'echinococcosi, le Trichinelles, la Leishmania e l'encefalopatia spongiforme bovina e di un saggio di citotossicità per la rilevazione di ceppi enterotossigenici di *Bacteroides fragilis*, nonché la caratterizzazione di varianti del virus dell'epatite C e di nuovi virus epatitici. Di notevole rilievo sono anche gli studi per l'ottimizzazione delle tecniche di monitoraggio della carica virale da HIV in corso di terapia.

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

zionale a cellule intere contro la pertosse. Tale progetto, avviato nel 1992 con la sponsorizzazione del NIAID-NIH statunitense, ha rappresentato il primo studio randomizzato e controllato per la valutazione dell'efficacia di un vaccino condotto nel nostro paese, e ha riguardato una coorte di 15.601 bambini. Nel 1995 è stata completata la valutazione dei dati relativi alla sicurezza, immunogenicità ed efficacia assoluta dei vaccini studiati.

Progetto
Patologia non infettiva
Coordinatore:
Cesare Peschle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tra i principali risultati ottenuti vanno segnalati:

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

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

infantile conseguente a vari fattori di rischio;

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

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

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

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

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

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

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

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

**Progetto
Sicurezza d'uso
degli alimenti
Coordinatore:
Angelo Stacchini**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le attività nell'ambito del progetto hanno riguardato:

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

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

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

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

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

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

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

1) Mantenimento del sistema di sorveglianza medica.

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

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

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

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

Progetto
Epatite virale
Responsabile scientifico:
Paola Verani

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

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

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

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

Obiettivi specifici del progetto sono: migliorare le conoscenze sulla modalità di trasmissione per i virus a trasmissione parenterale; individuare specifiche misure di prevenzione non immunitaria; migliorare la copertura vaccinale anti-HBV dei gruppi a rischio; migliorare le conoscenze sulla struttura e la biologia di nuovi virus epatitici; migliorare le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione virale; sviluppo e controllo di metodi di identificazione e caratterizzazione dei marcatori di infezione virale, loro evoluzione e significato diagnostico e prognostico.

Il progetto è stato articolato in:

- a) una sezione che include attività di sorveglianza epidemiologica delle epatiti virali acute (SEIEVA);
- b) una sezione comprendente studi coordinati dell'Istituto Superiore di Sanità sull'epidemiologia e sulla prevenzione delle infezioni a trasmissione parenterale e sul controllo delle vaccinazioni anti-epatite B;
- c) una sezione relativa allo studio dell'eziopatogenesi virale; tale sezione ha previsto una prima fase di attuazione mediante l'effettuazione di un "Call for proposal" a livello nazionale con lo scopo di aggregare specifiche competenze e di identificare centri preferenzialmente operanti nel campo della ricerca biologica e clinica sui virus epatitici.

La fase attuativa del progetto di ricerca è iniziata nella seconda metà del 1995.

Per quanto concerne la sezione di epidemiologia sono state svolte le seguenti attività:

- 1) E' stato preparato il protocollo per lo studio sul rischio di infezione da virus dell'epatite di tipo B e C a seguito di interventi chirurgici. Questo studio si svolgerà negli ospedali dell'Azienda sanitaria di Benevento.
- 2) E' stato preparato il protocollo per la valutazione del rischio di infezione in ambiente odontoiatrico. E' iniziata la raccolta dei dati in alcuni ospedali per la valutazione della

copertura vaccinale del personale sanitario. Tale studio è svolto con la collaborazione dell'Azienda sanitaria di Napoli 1.

3) E' iniziato il lavoro per la stesura del protocollo relativo al rischio di infezione da HCV nei centri di dialisi in collaborazione con il Dr. Ippolito dell'Istituto "Spallanzani" di Roma, che avrà il compito del coordinamento operativo di questo programma.

Per quanto concerne la sezione "Eziopatogenesi e diagnosi" è stato espletato un bando dal titolo: "Epatite virale. Programma: Eziopatogenesi e diagnosi" che ha incluso i seguenti obiettivi di ricerca: a) caratterizzazione strutturale e biologica di virus di recente identificazione e di varianti virali; b) patogenesi dell'infezione virale persistente di virus epatitici; c) marcatori di infezione da virus epatitici in particolari categorie di pazienti.

Sono pervenute entro i termini di scadenza 82 proposte. L'attuazione del bando ha globalmente messo in evidenza un elevato livello tecnico-scientifico delle proposte pervenute che hanno avuto un buon parere da parte dei "referees" italiani e stranieri nel 78% dei casi.

La commissione di valutazione ha espletato un'ulteriore selezione delle proposte, basate sulle caratteristiche di originalità e rispondenza agli obiettivi specifici del progetto. Sono state approvate 30 proposte (36%) tenendo, inoltre, in considerazione il grado di fattibilità, nei tempi previsti dal progetto, e l'elevata e pluriennale esperienza sull'argomento dei proponenti.

La qualità delle proposte approvate costituisce una notevole garanzia per quanto concerne la possibilità di raggiungimento degli obiettivi prefissati. E' tuttavia opportuno ricordare che il bando stesso richiedeva l'inserimento della ricerca in una proiezione triennale e che gli obiettivi specifici possono essere proficuamente raggiunti solo con una prosecuzione del finanziamento per almeno due anni successivi.

La programmazione di un nuovo bando, che includa tematiche eventualmente orientate in base agli sviluppi della ricerca nel campo delle epatiti virali, anche derivanti dal progetto stesso dell'Istituto, potrà essere effettuata dopo il 1997. Dovranno essere tenute in considerazione, per lo stanziamento dei relativi fondi, la valutazione globale del primo "Call for proposal" e le osservazioni finora effettuate del livello scientifico generalmente elevato delle proposte pervenute.

Il proseguimento dell'attività prevede la raccolta dei dati relativi al rischio di infezione da HBV ed HCV a seguito di interventi chirurgici, su una coorte di circa 800 pazienti sottoposti ad interventi ostetrico-ginecologici e ortopedici e sul rischio da patogeni ematici in ambiente odontoiatrico (studio pilota).

Nell'ambito degli studi sul controllo della vaccinazione anti-epatite B in Italia, verranno valutate l'aderenza alla schedula vaccinale e la copertura vaccinale anti-epatite B (azione coordinata con l'Osservatorio epidemiologico di Napoli) e verrà completata la raccolta dati sulla vaccinazione del personale sanitario in ospedali della Campania e dell'Emilia-Romagna. Verrà, inoltre, valutata la possibilità di estendere ad altre aree geografiche il controllo della vaccinazione anti-epatite B nei gruppi a rischio.

Verrà verificata all'interno del SEIEVA la fattibilità di uno studio sulle epatiti acute nonA-nonE. Gli obiettivi di tale studio saranno: a) l'identificazione di sieroconversioni tardive per HCV; b) la costituzione di una sieroteca relativa ai casi nonA-nonE non da farmaci; c) l'individuazione di epatiti acute classificate come virali ma attribuibili a farmaci.

L'approccio di azioni coordinate di ricerca potrà essere esteso ad alcuni argomenti di interesse virologico che richiedono una notevole focalizzazione delle risorse nella fase iniziale non compatibile con gli stanziamenti proposti

nell'ambito delle ricerche afferenti al "Call for proposals". In particolare, sarà messo a punto il protocollo dettagliato per l'attuazione di un'azione coordinata dal titolo: "Studio dei meccanismi immunopatogenetici correlati all'infezione da virus dell'epatite di tipo B nel modello sperimentale WHV/*Marmota monax*".

Il programma è basato su competenze già esistenti nel Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità e in due altri laboratori dell'Università "La Sapienza" di Roma e della Divisione di malattie infettive dell'Azienda ospedaliera di Parma. Gli obiettivi specifici sono relativi alla definizione di importanti aspetti patogenetici delle infezioni da virus dell'epatite che richiedono lo sviluppo di sistemi sperimentali *in vivo* in alternativa a sperimentazioni cliniche sull'uomo. La definizione di tali aspetti patogenetici è particolarmente mirata alla valutazione di approcci innovativi nella terapia delle infezioni da virus dell'epatite di tipo B.

Altre problematiche, connesse all'efficienza dei saggi per la diagnosi delle infezioni da virus dell'epatite, potrebbero essere oggetto di azioni coordinate. In particolare il notevole progresso scientifico e tecnologico in atto, per quanto concerne l'identificazione di nuovi virus e di varianti virali e la presenza di possibili differenze geografiche, suggerisce la necessità di effettuare le valutazioni delle attuali formulazioni dei saggi diagnostici nella specifica situazione epidemiologica nazionale.

Sarà, pertanto, approntato il protocollo sperimentale per l'attuazione, nell'ambito di Centri ospedalieri e Cliniche di malattie infettive anche afferenti al SEIEVA, di una rete di raccolta di campioni sierologici in "follow-up" in relazione a casi di epatiti acuta e per la preparazione di "panels" sierologici da utilizzare per il controllo dei "kit" diagnostici soggetti ad autorizzazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e del Ministero della Sanità.

Progetto**Prevenzione dei fattori****di rischio della salute****materno-infantile****Responsabile scientifico:***Salvatore Carta*

Il settore materno-infantile costituisce un'area di intervento strategico per la salute delle popolazioni umane, come viene costantemente ribadito da tutte le Autorità sanitarie nazionali ed internazionali. L'OMS ha individuato, infatti, nel miglioramento della qualità della vita della madre e soprattutto del bambino, uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale.

In piena sintonia, il Piano sanitario nazionale 1994-1996, con la definizione di uno specifico Progetto "Obiettivo", individua il settore materno-infantile come prioritario, ponendo l'esigenza di riqualificare i servizi e di aumentare le conoscenze sia sul piano della ricerca biomedica che su quello epidemiologico.

Negli ultimi anni, nel nostro paese, sono stati fatti grandi progressi, che hanno determinato un miglioramento generalizzato dell'assistenza alla madre e al bambino. Stiamo assistendo ad un costante calo dei tassi di natimortalità e di mortalità infantile con una modificazione del quadro della patologia infantile, dove le malattie infettive hanno iniziato ad avere una minore rilevanza rispetto alle malattie non trasmissibili.

A fronte del miglioramento generale e del costante progresso della situazione sanitaria, permangono evidenti differenze nel paese, non sempre riconducibili a differenti livelli di assistenza (ad esempio in Sardegna la mortalità perinatale è pari al 17,2 per 1.000 nati, mentre nel Trentino-Alto Adige è del 5,8); permangono, inoltre, ampie lacune di conoscenza e ampi margini per ulteriori miglioramenti alla luce di quanto avviene in altri paesi. Il fenomeno crescente della denatalità, inoltre, anche se deve essere ricondotto principalmente a cause economiche e sociali, sta facendo emergere l'importanza di rivolgere particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio dell'infertilità umana.

Occorre considerare, infine, che gli stessi progressi e miglioramenti ottenuti hanno, a loro volta, determinato ulteriori aspetti di salute pubblica che necessitano di una

accurata valutazione (fecondazione artificiale, diagnosi prenatale, terapia intensiva neonatale e sopravvivenza di neonati di basso peso, nuove possibilità terapeutiche, ecc.).

Alla luce di quanto esposto si possono individuare sostanzialmente i seguenti interventi di ricerca a forte impronta valutativa e conseguentemente propositiva che riguardano gli aspetti più importanti: a) studiare e prevenire i possibili fattori di rischio dell'infertilità umana; b) avere un quadro dettagliato della situazione nel campo della procreazione medico-assistita in termini di sicurezza delle tecniche, diffusione e stato di salute dei nati; c) sviluppare il settore della consulenza genetica e della diagnosi prenatale per un'adeguata possibilità di prevenzione primaria e secondaria; d) studiare le cause delle ampie differenze di mortalità perinatale che permangono nel paese tra diverse aree geografiche; e) approfondire gli studi e la sorveglianza sui difetti congeniti che rappresentano oggi la principale causa di mortalità perinatale-infantile e sono causa della metà dei ritardi mentali; f) approfondire le conoscenze sia in termini di incidenza che di ricerca e prevenzione delle principali malattie genetico-metaboliche; g) conoscere il destino dei bambini affetti da handicap, sia congenito che acquisito; h) studiare i fattori di rischio delle principali malattie infantili e valutare gli interventi preventivi.

Possono essere così delineati alcuni settori di ricerca ritenuti prioritari: sterilità; infertilità; procreazione medico-assistita; gravidanza; aborto/family planning; diagnosi prenatale; diabete in gravidanza; prassi di assistenza al neonato sano e patologico; prematurità, basso peso e gemellarità; malformazioni congenite; malattie genetico-metaboliche; handicap psico-fisici; problematiche psichiatriche; vaccinazioni; allergie; precursori dei fattori di rischio della patologia dell'adulto.

L'Istituto Superiore di Sanità, quale organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale, ha sviluppato negli ultimi decenni competenze qualificate in merito ai

diversi aspetti sanitari sopraccitati e possiede attualmente sia le competenze epidemiologiche e di ricerca sperimentale, sia la capacità di coordinamento di competenze esterne per proporre un progetto integrato ed organico di intervento nel settore materno-infantile.

In questo contesto trovano essenziale collocazione i registri nazionali e i sistemi di sorveglianza già avviati o coordinati dall'ISS che permettono di poter valutare le caratteristiche essenziali dei fenomeni in oggetto, le eventuali differenze di incidenza nello spazio e nel tempo, anche in relazione a programmi di intervento (prevenzione), che consentono di realizzare studi caso-controllo e di "follow-up".

Il progetto proposto si articola in quattro sottoprogetti (1. Fertilità; 2. Gravidanza; 3. Neonato; 4. Infanzia) secondo un criterio temporale; a loro volta, i sottoprogetti si articolano in linee di ricerca. Tale suddivisione offre il vantaggio di identificare in modo preciso nel territorio i servizi di sanità pubblica e i settori coinvolti nelle specifiche linee di ricerca.

Sottoprogetto "Fertilità". Il sottoprogetto riguarda una problematica che si è posta recentemente all'attenzione della sanità pubblica. Le conoscenze sulla diffusione del fenomeno e sui possibili fattori di rischio sono scarse e non esistono stime della prevalenza nel paese. Sulla base dell'esperienza internazionale è ragionevole affermare che il fenomeno dell'infertilità e subfertilità è in aumento nelle società industrializzate. In ogni caso si sta assistendo nel nostro paese ad un'esplosione di richiesta per la procreazione medico-assistita che va attentamente valutata e razionalizzata. Riguardo all'entità del fenomeno, alcune stime, che non tengono conto delle influenze socio-economiche, fanno ammontare a circa il 10% le coppie che non riescono ad avere figli.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze sui fattori di rischio dell'infertilità femminile e maschile e la prevalenza di tale condizione nella popolazione italiana; b) definire linee guida, corrette sul piano scientifico e condivise a

livello internazionale, per la standardizzazione delle procedure di diagnosi e terapia dell'infertilità che tengano conto, tra l'altro, di una valutazione del costo-beneficio; c) valutare l'efficacia e l'efficienza delle tecniche di procreazione medico-assistita e i rischi ad essa collegati nell'immediato e a distanza, sia per quanto riguarda la salute della donna che per il nato; d) sviluppare modelli sperimentali di studi etiopatogenetici in connessione con le risultanze epidemiologiche sui fattori di rischio e sviluppo di ricerche per la messa a punto di metodiche di diagnosi precoce.

Risultati previsti a breve termine: 1) stima della prevalenza dell'infertilità femminile e prime ipotesi sui fattori di rischio dell'infertilità umana; 2) primo elenco di sostanze potenzialmente tossiche per la riproduzione umana; 3) quadro sull'attività della procreazione medico-assistita in ambito nazionale; 4) protocolli di standardizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche; 5) protocolli di indagine per la valutazione dei rischi associati alla procreazione medico-assistita.

Sottoprogetto "Gravidanza". La riduzione del numero medio di figli e la tendenza all'aumento dell'età media delle donne al parto stanno determinando una sempre maggiore attenzione all'evento gravidanza, in relazione ai fattori di rischio per la salute sia della donna che del feto e del neonato. Pur essendo la gravidanza e il parto eventi naturali, stiamo assistendo ad una crescente medicalizzazione del fenomeno con il potenziale rischio di eccessi che talvolta possono comportare rischi iatrogeni.

Allo stato attuale delle conoscenze è necessaria una valutazione scientifica su quali e quante procedure diagnostiche minime ottimali siano necessarie nella gravidanza non patologica. Allo stesso tempo non è detto che tutte le gravidanze patologiche siano identificate e che, qualora identificate, ricevano un'assistenza adeguata.

Nell'ambito della gravidanza, le interruzioni volontarie rappresentano un fenomeno da seguire con particolare

attenzione in quanto, nonostante che nel paese si sia osservata una costante riduzione del fenomeno, rimangono ancora ampi spazi per un intervento di prevenzione.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze dei fattori di rischio della gravidanza patologica e delineare l'iter clinico-assistenziale per la gravidanza normale e patologica; b) consolidare linee guida a livello nazionale per l'assistenza alla gravidanza; c) evidenziare i possibili fattori di rischio prevenibili per la salute del feto e del neonato; d) valutare la qualità e l'efficacia delle tecniche di diagnosi precoce, nonché individuare nuovi marker per l'evidenziazione precoce dei difetti congeniti; e) sviluppare programmi di prevenzione delle interruzioni volontarie di gravidanza anche in relazione all'evoluzione del quadro epidemiologico.

Risultati previsti a breve termine: 1) stima campionaria delle caratteristiche dell'assistenza alla gravidanza normale; 2) aggiornamento sull'evoluzione delle interruzioni volontarie di gravidanza in Italia e preparazione di protocolli di prevenzione; 3) valutazione del rischio riproduttivo per alcuni inquinanti ambientali; 4) predisposizione di protocolli di intervento per la sorveglianza e il controllo delle gravidanze a rischio con particolare riguardo al diabete; 5) individuazione di nuovi marker per la diagnosi precoce di alcuni difetti congeniti e messa a punto delle metodiche e protocolli di indagine.

Sottoprogetto "Neonato". Molto si è fatto e si sta facendo per la salute del neonato nel mondo e nel nostro paese. La natimortalità e la mortalità neonatale sono infatti diminuite drasticamente negli ultimi decenni in Italia, grazie soprattutto all'avanzamento delle tecniche di diagnosi precoce e di interventi terapeutici. Tali miglioramenti generalizzati hanno creato però nuove esigenze sanitarie relative allo stato di salute a distanza di questi neonati. Resta la necessità di omogeneizzare le capacità di intervento su tutto il territorio secondo una logica di corretta valutazione costo-beneficio e di un intervento adeguato per la valuta-

zione e la ricerca dei fattori di rischio delle principali patologie in epoca neonatale.

Obiettivi generali: a) aumentare le conoscenze sulle cause che inducono differenze territoriali di frequenza di natimortalità e morbosità, studiarne la distribuzione e i possibili fattori di rischio; b) contribuire alla conoscenza dei fattori di rischio e della prognosi dei nati ad alto rischio, quali quelli di peso molto basso o con difetti congeniti; c) valutare il grado di assistenza al neonato sano e patologico; d) fornire una quadro complessivo ed esauriente sullo stato di salute dei nati e sulle principali esigenze sanitarie nel settore, contribuire alla standardizzazione delle metodiche di diagnosi e terapia; e) sviluppare modelli sperimentali di studi etiopatogenetici connessi a risultanze epidemiologiche sui principali fattori di rischio; f) valutare i determinanti ambientali della qualità del latte materno.

Risultati previsti a breve termine: 1) valutazione delle principali cause di rischio per la mortalità e la morbosità neonatale con analisi delle differenze territoriali; 2) quadro epidemiologico delle malformazioni congenite in Italia sulla base di tutti i dati disponibili dai registri periferici; 3) descrizione geografica a livello nazionale dell'incidenza delle patologie genetico-metaboliche e valutazione dell'efficienza dei servizi assistenziali, implementazione degli studi caso-controllo e di "follow-up"; 4) protocolli di standardizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche; 5) protocolli di indagine per "allarmi" connessi all'aumento di specifici difetti congeniti rilevati dai registri nazionali.

Sottoprogetto "Infanzia". Negli ultimi anni si sta assistendo ad un cambiamento del quadro della patologia infantile. Alcune malattie infettive, per la diffusione sempre più estesa della profilassi vaccinale, sono scomparse o vanno riducendosi drasticamente. Altre risultano diminuite in seguito al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche. Di fatto, malattie di origine non infettiva

hanno iniziato ad assumere, percentualmente, una sempre maggior rilevanza rispetto alle infettive.

Non disponiamo di valutazioni precise sulla prevalenza di patologie nell'infanzia. D'altra parte, sempre più si è consapevoli che la prevenzione delle patologie cronico-degenerative dell'adulto deve avvenire con una corretta impostazione degli stili di vita in epoca infantile. Occorre, allo stato attuale, definire quale sia l'evoluzione dei fenomeni patologici osservati alla nascita.

Obiettivi generali: a) valutare la qualità delle attuali strategie vaccinali e l'effettiva copertura delle popolazioni bersaglio, rivalutare i servizi per migliorarne l'efficacia e l'efficienza; b) stimare la prevalenza di bambini con handicap congenito ed acquisito, valutare il livello di assistenza e la quota dei bisogni inevasi; c) studiare l'epidemiologia di specifiche patologie sia per quel che riguarda l'incidenza e prevalenza che l'assistenza; d) valutazioni dei precursori dei fattori di rischio delle principali patologie dell'età adulta, inclusa la patologia psichiatrica.

Risultati previsti a breve termine: 1) estensione del sistema di sorveglianza sulle coperture vaccinali e prime stime delle stesse, valutazione delle strategie vaccinali e loro riqualificazione; 2) prime stime della prevalenza dell'handicap in Italia; 3) definizione del quadro epidemiologico di alcune principali patologie come l'ipertensione infantile, le allergie, le paralisi flaccide e i tumori.

Le linee di ricerca contenute nel progetto sono in larga parte già avviate o in corso di sviluppo nell'ISS con la cooperazione di Centri specializzati universitari e/o ospedalieri e con altre strutture del Servizio sanitario nazionale. Il progetto intende dare un potenziamento e un impulso allo sviluppo di tali settori di ricerca.

L'articolazione in linee di ricerca epidemiologiche e sperimentali potenzierà le possibilità di ricerca, offrendo riscontro sperimentale alle evidenze epidemiologiche e viceversa.

Inoltre, i quattro sottoprogetti rappresentano aree di intervento ben delineate, nell'ambito delle quali ciascuna linea di ricerca potrà giovarsi dell'esperienza e delle conoscenze maturate dalle altre.

Il progetto è dimensionato per uno sviluppo pluriennale e sarà possibile, periodicamente, definire e riqualificare obiettivi specifici sulla base delle acquisizioni raggiunte.

*Progetto
Programma per il controllo
e la sorveglianza
di Aedes albopictus in Italia
Responsabile scientifico:
Giancarlo Majori*

Le attività svolte nell'ambito del progetto hanno riguardato:

1) *Coordinamento delle segnalazioni e diagnostica.* È continuata l'azione di conferma diagnostica e di coordinamento delle segnalazioni in Italia. Focolai sparsi di *Aedes albopictus* sono attualmente presenti sul territorio di 10 regioni, interessando 19 province, 66 comuni e 27 aziende sanitarie locali competenti per territorio.

2) *Affinamento della rete di sorveglianza.* È stata ulteriormente capillarizzata la rete di sorveglianza sul territorio nazionale, mediante il coinvolgimento di altre strutture del Servizio sanitario nazionale.

3) *Attivazione delle convenzioni per la creazione di Centri di riferimento nelle aree maggiormente interessate dal problema.* Sono state attivate 3 convenzioni di durata annuale con gli enti collaboratori del programma, precedentemente identificati presso le seguenti istituzioni:

- Istituto di entomologia agraria dell'Università di Padova per il Veneto;
- Museo civico di storia naturale di Genova per la Liguria;
- Istituto zooprofilattico sperimentale di Brescia per la Lombardia.

4) *Produzione di linee guida per la sorveglianza e il controllo.* Sono state elaborate linee guida per la sorveglianza e il controllo di *Ae. albopictus* in Italia. Questo materiale, raccolto in un volume edito nei *Rapporti ISTISAN*, si rivolge agli operatori dell'SSN, fornendo loro le basi tecnico-scientifiche per la pianificazione, la realizzazione e la valutazione dei programmi di sorveglianza e controllo della zanzara.

5) Valutazione dei livelli di sensibilità agli insetticidi. La sensibilità di 5 popolazioni italiane di *Ae. albopictus*, sottoposte da circa 3 anni a trattamenti stagionali antilarvali con esteri fosforici, è stata valutata mediante saggi di laboratorio. La popolazione proveniente da Genova e le due provenienti dalla provincia di Bologna hanno mostrato piena sensibilità al temephos e al chlorpyrifos, mentre le due popolazioni provenienti dalla provincia di Padova, pur rimanendo pienamente sensibili, hanno mostrato una lieve riduzione dei livelli di sensibilità, rispetto ad una popolazione saggia nella stessa area nel 1992.

6) Attività di ricerca. Sono ancora in corso di svolgimento le seguenti attività di ricerca: a) suscettibilità delle popolazioni italiane di *Ae. albopictus* ad agenti patogeni (arbovirus); b) effetti del rame metallico sullo sviluppo larvale; c) variabilità del DNA mitocondriale nelle diverse popolazioni italiane.

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

1) Ulteriore capillarizzazione della rete di sorveglianza, con estensione alle regioni dove ancora non sono state segnalate colonie di *Aedes albopictus*, per incrementare l'azione di ricerca attiva dei focolai d'infezione.

2) I centri collaboratori sopra nominati, fungendo da braccio tecnico dei rispettivi assessorati regionali alla sanità (servizi di igiene pubblica), forniranno consulenza scientifica alle aziende sanitarie locali competenti per territorio nelle aree infestate, per la sorveglianza e il controllo di *Aedes albopictus* nella stagione in corso.

In particolare saranno effettuate:

a) la sorveglianza dei focolai d'infestazione già conosciuti (mappatura delle colonie presenti sul territorio della regione, monitoraggio dello spostamento, verifica periodica dei livelli di densità delle alate);

b) l'individuazione di nuovi focolai, mediante ricerca

attiva nelle aree definite "a rischio" (censimento dei depositi di copertoni, di rottamazione auto, ecc.).

3) Saranno effettuati periodicamente saggi biologici per valutare i livelli di sensibilità e/o la resistenza delle popolazioni di *Aedes albopictus* al termine di cicli di trattamento con insetticidi fosforganici e piretroidi.

4) Saranno proseguiti le attività di ricerca esposte al punto 6 della precedente sezione.

5) Annualmente sarà organizzato un convegno, nazionale o internazionale, per fare il punto della situazione insieme ai maggiori esperti del settore.

6) Saranno prodotti nuovi sussidi tecnici, anche audiovisivi, per gli operatori impegnati nelle attività di sorveglianza e controllo previste dal programma.

Progetto

**Programmi di verifica
e revisione di qualità
dell'assistenza sanitaria
e delle iniziative volte
all'accreditamento
delle strutture sanitarie**

**Responsabile scientifico:
Pier Luigi Morosini**

Finora si è potuto usufruire solo di una parte ridotta del finanziamento (circa il 10%). Si è attivato un rapporto continuativo con l'Istituto "Mario Negri" per la diffusione di strategie sanitarie basate sull'approccio noto come "evidence based medicine". In particolare, l'ISS partecipa al progetto TRIPSS (trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica sanitaria), coordinato dal Centro italiano "Cochrane", che ha sede presso l'Istituto "Mario Negri".

Si sono, inoltre, predisposti i questionari per la rilevazione delle iniziative di verifica e revisione di qualità (VRQ) degne di diffusione e per la descrizione dei sistemi di VRQ nelle aziende sanitarie e sono stati avviati i contatti con gli enti di ricerca a cui affidare la realizzazione pratica di tali indagini.

Si sono iniziati i lavori di promozione di programmi di accreditamento tra pari (che, per distinguerli dall'accreditamento istituzionale ex DLvo 502 e 517, si potrebbero anche chiamare "scambi di visite di consulenza reciproca"). E' stato realizzato un convegno di presentazione delle iniziative relative all'accreditamento tra pari nelle residenze

per anziani non autosufficienti (RSA e analoghe) ed è stato pubblicato un volume su questa esperienza.

Per i prossimi due anni si intende:

- realizzare la banca dati relativa alle esperienze più interessanti sui progetti di VRQ effettuati nel nostro paese;
- descrivere e promuovere l'organizzazione della VRQ come fondamentale azione organizzativa all'interno delle aziende sanitarie ospedaliere e territoriali;
- promuovere la diffusione di indicatori di valutazione della qualità ed efficacia degli interventi sanitari sia per gli aspetti tecnico-scientifici sia per quelli di umanizzazione degli interventi;
- incoraggiare la diffusione di linee guida basate sull'evidenza scientifica in collaborazione con l'Istituto "Mario Negri"; quest'ultima iniziativa è in collaborazione con il Ministero della Sanità, Servizio centrale della programmazione sanitaria;
- promuovere lo sviluppo dei programmi di accreditamento tra pari in collaborazione con la Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria - VRQ e con altre associazioni scientifiche e valutarne l'impatto nel migliorare la qualità organizzativa dei servizi;
- si intende anche esplorare la relazione tra accreditamento volontario in campo sanitario sviluppato negli Stati Uniti, Canada e Australia e la certificazione secondo gli standard ISO 9000 del mondo industriale, particolarmente per i laboratori.

Dal punto di vista organizzativo si intendono affidare le indagini sulle iniziative di VRQ e sullo sviluppo del sistema di qualità nelle aziende a un ente di ricerca universitario e le iniziative di promozione dell'accreditamento volontario ad un'azienda che operi in collaborazione con la Società Italiana per la Qualità dell'Assistenza Sanitaria.

Si intende, inoltre, proseguire la collaborazione con l'Istituto "Mario Negri".

Progetto
Proprietà chimico-fisiche
dei medicamenti
e loro sicurezza d'uso
Responsabile scientifico:
Maurizio Cignitti

Nel processo relativo al rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle specialità medicinali, i produttori forniscono giustificazioni per il mantenimento dei loro prodotti così come a suo tempo autorizzati, a meno che non siano emerse nel frattempo nuove evidenze sperimentali su alcuni aspetti chimico-tecnologici connessi alla sicurezza d'uso del medicamento stesso.

L'evoluzione scientifica degli ultimi anni ha evidenziato, come di seguito, alcuni di tali aspetti che suggeriscono un inderogabile avvio di accurate indagini conoscitive dalle quali potrebbe emergere la necessità della revisione di alcuni prodotti attualmente in commercio.

1) Oltre il 50% dei medicamenti in commercio ha presente nella molecola uno o più elementi di chiralità (atomi chirali, assi o piani di chiralità); ciò significa che questi composti sono costituiti da una miscela di due o più stereoisomeri, di cui solo uno è normalmente farmacologicamente attivo. I problemi generati dalla stereoisomeria richiedono la messa a punto di metodi analitici stereospecifici, la valutazione della relazione tra l'attività biologica e il grado di purezza ottica degli isomeri, l'esecuzione di complessi studi di metabolici, farmacologici e clinici. A ciò si aggiunge la possibile mancanza di stabilità configurazionale ovvero l'interconversione, *in vitro* e *in vivo*, delle strutture isomeriche, con conseguenze rilevanti sia dal punto di vista farmaceutico che farmacologico.

Al riguardo si fa presente che la normativa comunitaria prevede che l'industria produttrice di nuove entità chimiche affronti i problemi legati alla chiralità in modo dettagliato. Una situazione diversa si riscontra, invece, per i farmaci che già da anni sono in commercio sotto forma di racemi. Le linee guida della Commissione della Comunità europea (III/3501/91) relative ai principi attivi chirali non prevedono nuovi studi in merito, a meno di evidenze che indichino qualche relazione tra uno degli enantiomeri e la sicurezza e/o efficacia del prodotto.

2) Severi effetti secondari, come patologie cutanee o complicanze oculari, si manifestano nell'uomo a seguito di esposizione alla luce durante l'uso di farmaci. Le diverse manifestazioni cliniche osservate nell'uomo vengono classificate come malattie connesse alla fotosensibilità indotta da farmaci, alla fototossicità, alla fotoallergia nonché a fenomeni di perossidazione.

L'aumento delle patologie sopramenzionate è connesso anche allo stesso stile di vita che espone l'uomo sempre più alla luce solare (la cui componente UV-B aumenta per effetto della diminuzione dell'ozono stratosferico) o a diverse sorgenti di luce artificiale.

Ciò rende sempre più necessario disporre di saggi fotochimici e fotofisici *in vitro*, in modo tale che possa essere evidenziata la fotoreattività dei medicamenti, in relazione alla loro potenziale attività di fotosensibilizzatori *in vivo*.

3) Le proprietà dello stato solido di un medicamento sono determinanti ai fini della sua biodisponibilità. Al riguardo, collegato al problema del polimorfismo, è rilevante anche l'influenza del processo di cristallizzazione (entropia di processo) sulle proprietà della fase solida, con particolare riferimento alla solubilità del principio attivo.

4) I parametri farmacocinetici di un medicamento, quantunque preventivamente accertati anche a livello clinico nel momento della sua registrazione, possono subire sensibili variazioni nel quadro delle condizioni ordinarie di uso, specie se le caratteristiche del paziente (vedi ad esempio pazienti anziani sottoposti a politerapia) sono diverse da quelle rilevate nel corso della sperimentazione clinica.

Alla luce di quanto sopra emerge pertanto la necessità di acquisire conoscenze per la verifica della sicurezza d'uso di alcune classi di farmaci attualmente in commercio.

Il progetto è articolato in due sottoprogetti (1. Aspetti chimico-fisici e profili analitici connessi alla qualità di farmaci per uso umano e veterinario; 2. Farmaci e loro metaboliti in campioni biologici), a loro volta suddivisi in temi più specifici.

*Progetto
Sangue
Responsabile scientifico:
Maria Orlando*

Nel 1989 la direttiva CEE 381 ha invitato gli stati membri a mettere in opera le azioni necessarie per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale, presupposto indispensabile per il raggiungimento di quella comunitaria.

Tale direttiva è stata recepita nella Legge 107/1990 "Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano e ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati", avente come obiettivo l'autosufficienza di sangue ed emoderivati in un sistema trasfusionale riorganizzato, efficiente, con costi di gestione ottimali e con garanzia di prodotti sicuri.

Nell'ambito del Piano sanitario nazionale relativo al triennio 1994-1996 è stata rilevata la necessità di attivare, tra le varie linee di intervento, anche una linea tendente alla "completa applicazione della normativa sulle attività trasfusionali relative al sangue umano e ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati, già oggetto di disposizioni a carattere precettivo contenute nella Legge 107/1990".

Obiettivo di tale legge è il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale relativamente a sangue, emocomponenti ed emoderivati con garanzia di prodotti sicuri.

Per raggiungere tale obiettivo è necessario un intervento globale che comprenda:

a) lo sviluppo di un'azione coordinata per l'assolvimento dei compiti assegnati dalla Legge 107/1990 alle strutture del servizio trasfusionale nazionale, comprendenti sia i servizi trasfusionali che gli organismi di coordinamento regionali e nazionale;

b) il coordinamento e lo sviluppo di attività di ricerca per ampliare le conoscenze di base nel settore della medicina trasfusionale.

Il progetto di ricerca "Sangue" è stato proposto allo scopo di coordinare le attività di ricerca già svolte da gruppi di ricercatori operanti sul territorio nazionale e di promuovere lo sviluppo di nuove ricerche su temi ritenuti prioritari.

Le aree di ricerca verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base degli obiettivi della Legge 107 e delle possibilità di contribuire ad aumentare le conoscenze attraverso sforzi sia mono- che interdisciplinari.

Il progetto di ricerca proposto si articola nei seguenti sottoprogetti:

1) *Autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti.* Il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale (intesa come approvvigionamento di sangue e prodotti da esso derivati all'interno di una certa popolazione, per soddisfare le necessità cliniche di quella popolazione) rappresenta uno degli obiettivi principali della programmazione sanitaria di molti paesi europei ed è raccomandata da molte organizzazioni internazionali quali CEE e OMS.

Secondo i dati forniti dal Registro nazionale sangue l'Italia può ritenersi autosufficiente per quanto riguarda la necessità di sangue, ma non per quanto riguarda l'approvvigionamento di plasma e plasmaderivati.

L'organizzazione di un sistema adeguato per la donazione di sangue rappresenta il prerequisito essenziale per la produzione dei diversi plasmaderivati.

Ai fini dell'autosufficienza è altresì importante il buon uso di questi prodotti e il controllo della loro utilizzazione.

2) *Sicurezza del sangue e dei suoi prodotti.* Il rischio di trasmissione di malattie virali attraverso la trasfusione del sangue e dei suoi prodotti si è notevolmente ridotto negli ultimi anni con l'introduzione di più accurate procedure di "screening" dei donatori di sangue dirette ad accettare la sicurezza del prodotto da trasferire. Tuttavia tale rischio non può essere completamente eliminato e resta a tutt'oggi una limitazione nella pratica trasfusionale.

Il progredire delle conoscenze scientifiche di base nel settore e la possibilità di un continuo aggiornamento dei metodi di screening e delle procedure di esclusione dei

potenziali donatori infetti sono presupposti per rendere più sicure le trasfusioni di sangue e dei suoi prodotti.

3) *Sviluppo tecnologico.* Un notevole contributo per il raggiungimento della sicurezza e dell'autosufficienza del sangue e suoi derivati può essere fornito dallo sviluppo tecnologico, sia nella direzione della raccolta classica (sangue e/o emocomponenti), sia nella direzione di produzione *in vivo* e *in vitro* di cellule hematopoietiche o di produzione di prodotti ricombinanti o di trasportatori di ossigeno.

Negli ultimi anni numerosi progressi sono stati raggiunti nell'identificazione e clonaggio di fattori di accrescimento e di regolazione hematopoietica e nella definizione delle condizioni di coltura necessarie e sufficienti per la proliferazione e la maturazione di cellule progenitrici hematopoietiche.

Più recentemente, una singola raccolta di sangue da cordone è stata indicata come metodo per fornire cellule staminali hematopoietiche in quantità sufficienti per un trapianto, con minori complicazioni sia in donatori correlati che non correlati.

I progressi in questo settore sono continui e devono essere incoraggiati e seguiti attentamente dalla comunità scientifica che opera nei settori trasfusionale ed hematologico.

Progetto
Sclerosi multipla
Responsabile scientifico:
Giulio Levi

Si riporta una sintesi delle iniziative intraprese nell'ambito del progetto:

1) *Attività gestionale e organizzativa.* Nei primi mesi del 1995 è stato perfezionato, previe consultazioni con i membri del Comitato scientifico, il testo del bando (Call for proposals) da diffondere in tutta Italia per la presentazione delle proposte di ricerca. I fondi totali disponibili sono stati suddivisi tra due sottoprogetti: 1) "Eziopatogenesi"; 2) "Studi clinici, epidemiologici e assistenziali". Contemporaneamente è stato allestito un indirizzario (circa 600 destinatari) delle perso-

ne e degli enti potenzialmente interessati, basato sugli indirizzi di varie società scientifiche italiane, ed è stata preparata una lista di circa 250 "referees" esterni, italiani e stranieri, suddivisi per aree di competenza, da utilizzare per la valutazione delle proposte di ricerca.

Sono pervenute 104 proposte di ricerca, tra cui una da un laboratorio dell'ISS, che sono state smistate a 176 revisori (in genere 5 revisori per proposta; per le richieste di finanziamento più elevate, e per le proposte pervenute solo in lingua italiana con un riassunto in inglese poco informativo, il numero dei revisori è stato portato a 6-7). Il metodo di assegnazione delle proposte ai revisori è stato un metodo "random", gestito da un computer, accompagnato da una correzione manuale laddove si ravvedevano evidenti conflitti di interesse.

I dati relativi alle proposte, compresi dati statistici riguardanti la provenienza, l'entità delle richieste, la distribuzione tra sottoprogetti, ecc., sono stati inviati per la valutazione ai membri del Comitato scientifico.

Le proposte di ricerca sono state analizzate individualmente e ad ognuna di esse è stata data una valutazione finale, basata sui giudizi pervenuti e sulle valutazioni dei membri del Comitato scientifico stesso competenti per le varie aree di ricerca. È stata fatta una classificazione delle proposte in base alla priorità e, in conclusione, sono state finanziate 44 unità operative.

2) *Attività scientifica intramurale.* Tra le proposte pervenute ne è stata finanziata una proveniente dal Laboratorio di fisiopatologia di organo e sistema dell'Istituto. Nel corso del 1995 sono state portate a termine alcune indagini sul tema della proposta di ricerca, che erano state avviate precedentemente. La prima riguarda la capacità delle cellule astrocitarie umane di partecipare ai processi rigenerativi e riparativi cerebrali in patologie infiammatorie cerebrali quali la sclerosi multipla. È stata studiata la regolazione dell'espressione genica e della secrezione di un fattore di crescita, il

PDGF(platelet derived growth factor), attivo tra l'altro sulla proliferazione e il differenziamento degli oligodendrociti, le cellule responsabili della formazione e del mantenimento delle guaine mieliniche.

E' stato poi condotto uno studio sul danno diretto indotto da citochine infiammatorie, come l'interferone- γ o il fattore di necrosi tumorale TNF- α , sulla proliferazione, il differenziamento, l'attività metabolica e l'espressione genica di oligodendrociti immaturi: la rilevanza di questo studio è relativa alla carenza dei processi di rimielinizzazione in malattie demielinizzanti su base infiammatoria quali la sclerosi multipla.

Un'ulteriore indagine si occupa dei meccanismi che regolano la produzione in cellule microgliali, i macrofagi residenti cerebrali, di due classi di sostanze, i prostanoidi e il nitrossido, importanti nei fenomeni infiammatori, immunitari e di citotossicità, e la sua importanza riguarda la patogenesi del danno alle cellule oligodendrocitarie, particolarmente sensibili alla tossicità del nitrossido e di altri prodotti che da esso derivano.

Nell'ambito dell'attività scientifica rientra anche l'organizzazione di un simposio internazionale (30 novembre - 2 dicembre 1995) che è stato in gran parte focalizzato sul ruolo delle cellule gliali nella patogenesi della sclerosi multipla. A tale simposio hanno partecipato circa 80 persone, comprendenti 34 relatori invitati, di cui 30 stranieri, provenienti da Canada, Stati Uniti, Europa, Australia e Giappone. Gli abstract del simposio sono stati pubblicati su: *J. Neuroimmunol.*, 63: 88-100 (1995).

Nel 1996 si è tenuto un convegno presso l'ISS in cui le varie unità operative finanziate hanno riassunto l'attività scientifica svolta nel corso del primo anno ed hanno delineato come intendono proseguire la loro ricerca. E' stato inoltre pubblicato un secondo bando nazionale per la raccolta di eventuali nuove proposte di ricerca o, nel caso di unità già finanziate, delle relazioni scritte sull'attività svolta

e delle proposte di continuazione della ricerca nel caso si richieda un rinnovo del finanziamento. Il processo di valutazione sarà uguale a quello utilizzato per il primo anno. Per quanto riguarda l'attività di ricerca intramurale, questa sta procedendo secondo le linee programmatiche delineate nella proposta di ricerca e potrà ricevere ulteriore impulso se potranno essere attivati i contratti di ricerca a suo tempo previsti.

Progetto

**Sistema informativo
di notifica delle malattie
infettive (SIMI)**

**Responsabile scientifico:
Maria Patrizia Carrieri**

Dal 1994 è stato avviato un progetto dell'Istituto Superiore di Sanità sull'informatizzazione del sistema di notifica delle malattie infettive (SIMI), che vede coinvolti il Servizio elaborazione dati, i Laboratori di Epidemiologia e biostatistica e di Parassitologia, in collaborazione con il Ministero della Sanità. Nell'ambito di questo progetto, i dati sono informatizzati e controllati fin dal livello dell'Azienda USL dove pervengono le segnalazioni da parte dei sanitari, e solo successivamente gestiti centralmente; l'innovazione introdotta nel sistema informativo risiede nell'assegnare la gestione dei dati fin dal livello locale e nell'informatizzazione dei flussi. La prima consente di ottenere dati qualitativamente migliori perché controllati alla fonte, mentre l'informatizzazione dei flussi comporta una riduzione dei costi di spedizione, un utilizzo più immediato del dato a livello periferico e la possibilità di disporre a livello centrale di dati già su supporto magnetico qualitativamente migliori e in tempi più brevi.

Al 30 giugno 1996, otto regioni hanno inviato agli organi centrali MINSAN, ISS, ISTAT, le notifiche in formato elettronico: Val d'Aosta, Piemonte, Umbria, Provincia autonoma di Bolzano, Puglia, Toscana utilizzano interamente il sistema messo a punto dall'Istituto Superiore di Sanità, mentre Lazio e Friuli-Venezia Giulia inviano i dati in un formato e contenuti compatibili con quelli del sistema SIMI. Entro la fine del 1996 sono divenute operative anche l'Emilia-Romagna, la Campania, il Molise e le Marche.

Il sistema prevede la realizzazione di un software per MS-DOS per l'immissione delle schede di notifica: sono state informatizzate le schede di classe II, III (solo TBC e micobatteriosi) e IV. Le schede per l'introduzione dei dati a livello periferico sono state sviluppate con EpiInfo 5.0 con una serie di controlli interni basati su possibili incongruenze per ridurre gli errori in fase di immissione. Sono stati inoltre sviluppati altri moduli in EpiInfo e Dbase per la stampa di schede cartacee mod. 15 e 16 e per il controllo di qualità dei dati immessi; per i centri regionali, inoltre, è disponibile anche un programma di controllo di doppie notifiche, uno per la generazione di un bollettino con i tassi di incidenza delle malattie disaggregate per sesso ed età, uno per la conversione dei dati in formato ISTAT.

Nel prossimo triennio, fino al 1999, il programma prevede l'estensione della rete informatizzata sul territorio nazionale e la costituzione di un sito Internet di consultazione immediata per gli operatori sanitari. L'accessibilità dei dati verrà inoltre corredata da analisi standardizzate e corsi di addestramento.

*Progetto
Sorveglianza epidemiologica
dell'uso dei farmaci
Responsabile scientifico:
Roberto Raschetti*

Nel corso del 1995 sono state avviate le attività inerenti al progetto di ricerca e programmate quelle per gli anni successivi. Per semplicità di esposizione, tali attività vengono di seguito presentate per aree: studi di utilizzazione dei farmaci; studi sulle reazioni avverse ai farmaci e sulla valutazione del profilo beneficio-rischio; sviluppo di sistemi informativi nell'area della farmacoepidemiologia; organizzazione di seminari, corsi e convegni.

1) Studi di utilizzazione dei farmaci. Sono stati avviati studi su campioni di popolazione della provincia di Roma, basati sulla tecnica della ricostruzione del profilo prescrittivo individuale, relativi a due aree principali:

a) La valutazione delle modalità d'uso di alcune categorie di farmaci di largo consumo e/o a rischio di uso inappropriato:

- antiinfiammatori non steroidei: si tratta di una delle categorie di farmaci più prescritte in medicina generale e che è considerata responsabile del 20-30% dei casi di ulcera peptidica nella popolazione;

- antipsicotici: l'attenzione si è concentrata in particolare sull'uso fra i bambini e gli adolescenti, sottopopolazioni nelle quali si considera che gli antipsicotici siano più frequentemente utilizzati in modo improprio;

- antibiotici monodose: rappresentano una categoria di antibiotici con indicazioni molto selezionate ma che comunque sono responsabili in Italia di circa la metà della spesa complessiva per antibiotici;

- antistaminici: l'asma bronchiale è una malattia relativamente frequente che ha assunto, negli ultimi anni, una grande rilevanza sociale soprattutto nei paesi industrializzati dove si sta osservando una tendenza all'aumento della prevalenza e della gravità di tale patologia. È stato descritto l'uso dei farmaci antistaminici in un campione della popolazione romana caratterizzando la prescrizione in base ai modelli di trattamento, alle caratteristiche dei soggetti trattati e all'intensità del trattamento.

b) La stima di prevalenza di alcune patologie nella popolazione sulla base dei dati di prescrizione farmaceutica:

- morbo di Parkinson: utilizzando i dati di uno studio di prevalenza dei parkinsonismi si sta conducendo uno studio per confrontare la mortalità, per tutte le cause e in particolare per tumore, dei parkinsoniani con quella della popolazione di Roma nel periodo 1987-1994;

- malattie infiammatorie intestinali croniche (MIIC): utilizzando quale tracciante di patologia l'uso di farmaci specificamente indicati nel trattamento delle MIIC, è stato effettuato uno studio di prevalenza di queste condizioni in una USL di Roma.

2) *Studi sulle reazioni avverse ai farmaci e sulla valutazione del profilo beneficio-rischio.* Le principali attività di ricerca inerenti la sicurezza dei farmaci hanno riguardato sia

gli studi formali di epidemiologia eziologica mirati a confrontare il rischio di reazioni avverse e di farmaci utilizzati per indicazioni simili, sia studi di farmacovigilanza finalizzati a quantificare la frequenza degli eventi di reazioni avverse da farmaco nella popolazione.

Le attività già iniziate sono state relative a:

- studio della frequenza di ricoveri ospedalieri come conseguenza di reazioni avverse ai farmaci;

- confronto dell'incidenza di epatopatie acute fra assuntori di amoxicillina ed amoxicillina con acido clavulanico; negli ultimi anni, a seguito di numerose segnalazioni di reazioni avverse, è stata avanzata l'ipotesi di un maggior rischio di danno epatico associato all'uso di farmaci contenenti la combinazione di amoxicillina ed acido clavulanico rispetto all'uso della sola amoxicillina; è stato, quindi, avviato uno studio di coorte nella regione Friuli-Venezia Giulia che si è concluso nel 1996;

- valutazione del possibile ruolo causale dell'assunzione di farmaci nell'insorgenza di leucemie acute;

- terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa; tale argomento riveste un notevole interesse dal punto di vista della sanità pubblica, dal momento che la valutazione del profilo beneficio-rischio di questa terapia è tuttora argomento di discussione in sede internazionale; a questo scopo nel 1996 è stato organizzato un convegno per consentire uno scambio di esperienze fra clinici ed epidemiologi coinvolti nel settore.

3) *Sviluppo di sistemi informativi nell'area della farmacoepidemiologia.* Le attività principali hanno riguardato: la partecipazione a un lavoro collaborativo per la realizzazione di una base di dati relativa alle dosi definite giornaliere (DDG) per i farmaci registrati in Italia; sviluppo di un sistema software per l'interrogazione delle basi dei dati delle DDG; lo sviluppo di un software per la gestione dei "Registri USL" (registri relativi alla sorveglianza dei pazienti trattati con farmaci che presentano strette limitazioni

di concedibilità all'interno dell'SSN) e del controllo di validità delle prescrizioni soggette a tali registri.

4) *Seminari, corsi e convegni.* Tra le finalità del progetto vi è quella di stimolare un'efficiente disseminazione dei risultati ottenuti a diverse categorie di operatori sanitari, sia a livello centrale sia periferico dell'SSN, e di prevedere specifiche attività di formazione per potenziare le capacità di intervento degli operatori sanitari che svolgono la propria attività a livello locale (USL, regioni). Nel 1995, in collaborazione con il Laboratorio di farmacologia dell'ISS, sono stati organizzati seminari per la definizione di un piano nazionale di farmacosorveglianza. A conclusione di tali seminari è stata presentata una proposta complessiva di riorganizzazione del settore della farmacosorveglianza in Italia.

Il 15 dicembre 1995 è stato organizzato, presso l'ISS, il convegno nazionale "I profili di sicurezza dei farmaci".

Nel 1996 sono proseguite le attività iniziate nel 1995 e sono state sviluppate le seguenti nuove linee di ricerca:

1) *Studi di utilizzazione dei farmaci.* L'attività riguarda, per questa area, soprattutto lo studio del ricorso all'automedicazione da parte della popolazione. Circa il 6% della spesa farmaceutica, infatti, è rappresentato da farmaci che non richiedono obbligo di prescrizione medica; obiettivo dello studio è quello di descrivere il fenomeno dell'automazione e di analizzare le indicazioni per le quali si ricorre all'automedicazione.

2) *Studi sulle reazioni avverse ai farmaci e sulla valutazione del profilo beneficio-rischio.* Le nuove attività di ricerca inerenti la sicurezza dei farmaci riguardano:

- la realizzazione di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse nei bambini: tramite una rete informatica 30 pediatri di base invieranno settimanalmente in ISS i dati relativi a tutte le reazioni avverse a farmaci da loro osservate; i pediatri partecipanti riceveranno mensilmente tabelle di sintesi delle ADR osservate;

- la stima dell'incidenza delle epatopatie acute da farmaci: all'interno di un sistema di sorveglianza delle epatiti virali acute operante presso l'ISS (SEIEVA) verrà attivata la raccolta dell'anamnesi farmacologica con particolare riguardo ai casi di epatite acuta negativa ai marker di epatite virale;

- la valutazione di un potenziale ruolo protettivo dei farmaci antiinfiammatori non steroidei nei confronti dell'insorgenza della leucemia acuta;

- il profilo beneficio-rischio degli antiinfiammatori non steroidei, sia negli impieghi più frequenti (per esempio l'osteoartrosi) sia nelle indicazioni specialistiche (per esempio il trattamento del dolore post-operatorio).

3) *Sviluppo di sistemi informativi nell'area della farmacoepidemiologia.* Le attività principali in questo settore riguardano la realizzazione di una nuova versione di un programma per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche a livello di USL.

4) *Seminari, corsi e convegni.* Nel corso del 1996 sono state programmate le seguenti attività:

- Convegno nazionale su "Il profilo beneficio-rischio della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa". ISS, 6 febbraio 1996.

- Seminario su "Epatopatie da farmaci antiinfiammatori non steroide". ISS, 17 marzo 1996.

- Seminario su "Reti per la raccolta e la condivisione della conoscenza scientifica e sviluppo di una medicina basata sulla evidenza scientifica". ISS, 6 giugno 1996.

- Workshop su "Monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche: il sistema Videofar". ISS, 10-11 giugno 1996.

- Workshop su "Introduzione alla farmacoepidemiologia". ISS, 30 settembre - 4 ottobre 1996.

- Convegno nazionale su "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". ISS, 9 dicembre 1996.

Progetto
Sostituzioni funzionali,
organi artificiali
e trapianti di organo
Responsabile scientifico:
Aurelia Sargentini

Negli ultimi anni si sono avuti sviluppi metodologici e tecnologici rilevanti che consentono di intervenire nel ripristino di funzioni di organi e tessuti attraverso la loro sostituzione completa, sia con parti prelevate da cadavere che con dispositivi artificiali, oppure attraverso ausili artificiali che affiancano l'organo naturale coadiuvandolo e sostituendolo nello svolgimento delle proprie funzioni.

Nel progetto si vogliono affrontare alcune delle problematiche relative, seguendo l'approccio tipico della bioingegneria.

Posto come requisito base l'impatto dei risultati del progetto sul Servizio sanitario nazionale sono state individuate le aree di ricerca più significative che identificano quattro differenti sottoprogetti: 1) Ingegneria dei tessuti; 2) Endoprotesi cardiovascolari; 3) Protesi e dispositivi esterni per il miglioramento ed il recupero della funzionalità dell'apparato locomotore; 4) Trapianti di organo.

Nell'ambito del progetto alcune linee di ricerca, in particolare quelle più attinenti ai compiti istituzionali, verranno svolte presso l'Istituto Superiore di Sanità e per altre viene richiesto il contributo della comunità scientifica nazionale. Tale contributo verrà finanziato per il raggiungimento degli obiettivi specifici di ogni sottoprogetto.

Il coordinamento dell'intero progetto verrà svolto dall'Istituto stesso tramite il Comitato scientifico di progetto stabilito con Decreto del Ministro della Sanità del 4 novembre 1994.

Il progetto di ricerca affronta argomenti eterogenei, tuttavia l'elemento unificante dei singoli punti è l'approccio metodologico che è quello proprio della bioingegneria.

Questo progetto viene finanziato in base all'art. 12 del DLvo 502/92, con una parte della quota dell'1% del Fondo sanitario nazionale complessivo, assegnato all'Istituto Superiore di Sanità per svolgere prioritariamente attività di

ricerca di interesse nazionale a sostegno degli obiettivi del Piano sanitario nazionale.

Nell'individuazione delle aree di ricerca il criterio seguito è stato quello della ricaduta, possibilmente a breve termine, sulle prestazioni del Servizio sanitario nazionale, sia in termini di efficacia che di efficienza.

Il tema generale del progetto ha grandi potenzialità a questo riguardo, sia perché solo grazie alla tecnologia particolari interventi sanitari possono raggiungere con efficienza grandi strati di popolazione, sia perché tecnologie emergenti possono consentire di affrontare in maniera innovativa e con efficacia mai prima raggiunta patologie di rilevanza sociale.

I quattro sottoprogetti nei quali si suddivide l'intero progetto rispondono ampiamente ai progetti obiettivo e alle azioni programmate individuate dal Piano sanitario nazionale per il biennio 1994-1996.

Il sottoprogetto "Ingegneria dei tessuti" è di sicuro interesse per le azioni programmate "trapianti d'organo" e "prevenzione e cura delle malattie oncologiche". I sottoprogetti "Endoprotesi cardiovascolari" e "Protesi e dispositivi esterni per il miglioramento ed il recupero della funzionalità dell'apparato locomotore" sono rilevanti per il progetto obiettivo "la tutela della salute degli anziani". Il sottoprogetto "Trapianti di organo" dovrebbe fornire gli strumenti tecnici e scientifici indispensabili per l'attuazione dell'omonima azione programmata.

Le proposte di ricerca, che la Comunità scientifica è sollecitata a presentare, devono focalizzarsi sui temi per obiettivo indicati per ciascun sottoprogetto. In tal modo queste ricerche affronteranno quegli aspetti non svolti direttamente dall'Istituto Superiore di Sanità ma che sono, comunque, ad essi complementari per pervenire, così, in

modo organico al raggiungimento degli obiettivi di ciascun sottoprogetto.

Nel sottoprogetto "Ingegneria dei tessuti" si affronta il tema dello sviluppo e del consolidamento delle tecnologie di coltura *in vitro* di tessuti biologici. Vengono considerate sia le tecnologie consolidate (coltura di epidermide), per le quali si richiede soprattutto una standardizzazione delle procedure di produzione e la caratterizzazione e valutazione delle prestazioni fisico-biologiche, sia lo sviluppo di nuove tecniche di coltura di altri tessuti (osso, cartilagine) per le quali ci si attende una significativa ricaduta clinica.

Il sottoprogetto "Endoprotesi cardiovascolari" persegue due scopi principali. Uno è quello della caratterizzazione di protesi artificiali passive (per es. valvole cardiache e vasi artificiali) anche ai fini dell'ottimizzazione dei dispositivi stessi. L'altro invece è la valutazione e lo sviluppo di nuovi dispositivi di elettrostimolazione per il trattamento di aritmie anche ai fini della realizzazione di un defibrillatore impiantabile.

Il sottoprogetto "Protesi e dispositivi esterni per il miglioramento ed il recupero della funzionalità dell'apparato locomotore" riguarda un settore di notevole e vasto impatto sociale in considerazione dell'incremento di patologie disabilitanti tipiche delle società industrializzate e dell'invecchiamento rapido della popolazione. Obiettivo specifico è la riabilitazione motoria dall'età evolutiva all'anziano, promuovendo sia il recupero della funzionalità propria sia ottimizzando l'intervento protesico ed ortesico.

L'Istituto Superiore di Sanità, quale sede del Centro nazionale di riferimento per i trapianti di organo, propone, infine, un sottoprogetto "Trapianti di organo" per promuo-

vere ricerca che possa incrementare e rendere più efficiente l'attività di trapianto.

Progetto
Studio della listeriosi
alimentare ed umana
e realizzazione di un sistema
sperimentale di sorveglianza
Responsabile scientifico:
Paolo Aureli

Il progetto è stato messo in atto dall'Istituto Superiore di Sanità con le finalità di:

- stimare la reale incidenza della listeriosi in Italia;
- stabilire l'eventuale correlazione tra casi sporadici segnalati in aree geograficamente distanti, mediante studio molecolare di ceppi isolati da campioni alimentari e umani;
- stimare il rischio di malattia in particolari gruppi di individui (donne in gravidanza, pazienti immunocompromessi, soggetti sieropositivi, neonati anziani);
- predisporre rapidi interventi preventivi e di controllo sulle produzioni alimentari.

Nel 1995 si è iniziato ad acquistare materiale e apparecchiature indispensabili per la caratterizzazione biochimica e molecolare dei numerosi ceppi di *Listeria monocytogenes* che stanno pervenendo al Reparto di microbiologia degli alimenti dell'Istituto Superiore di Sanità inviati da vari laboratori del Servizio sanitario nazionale (PMP, IZS) coinvolti nel progetto.

Per l'attuazione di alcuni obiettivi ci si è avvalsi della collaborazione di strutture esterne (Università di Roma "La Sapienza" e Università de l'Aquila), con le quali si è stipulata una convenzione per:

- Valutare la frequenza dell'isolamento della *Listeria monocytogenes* in donne in gravidanza e in neonati; a tal fine sono stati contattati l'Ambulatorio e la Clinica ginecologica, il Reparto di neonatologia e la Clinica pediatrica dell'Università di Roma per avviare una sorveglianza di soggetti a rischio e non ed ottenere materiale clinico sul quale eseguire la ricerca della *Listeria monocytogenes*. Lo studio verrà eseguito dal Centro interdipartimentale per le malattie sociali dell'Università di Roma "La Sapienza".

- Studiare l'incidenza dell'antibiotico-resistenza in ceppi di *Listeria monocytogenes* isolati da campioni alimentari e umani ed identificare i plasmidi di resistenza. Lo studio verrà effettuato dal Dipartimento di medicina sperimentale dell'Università degli Studi dell'Aquila.

In previsione di un monitoraggio per rilevare l'eventuale presenza della *Listeria monocytogenes* in alimenti pronti per il consumo e in campioni biologici provenienti da pazienti con sintomatologia riconducibile alla listeriosi, si è iniziato a mettere a punto un programma computerizzato per la raccolta di tutte le informazioni che le varie regioni partecipanti al progetto invieranno attraverso una scheda che accompagnerà i ceppi di *Listeria monocytogenes* isolati sia da alimenti che da campioni biologici. Tale programma computerizzato verrà realizzato dal Servizio elaborazione dati dell'ISS.

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

- stima della frequenza di isolamento della *Listeria monocytogenes* negli alimenti e nelle superfici e ambienti di lavoro di strutture deputate alla ristorazione collettiva;
- stima della carica contaminante nei vari tipi di alimenti;
- stima dell'incidenza della listeriosi umana nella popolazione italiana, in particolare in quella a rischio;
- stima dei casi di listeriosi correlati al consumo di alimenti contaminati;
- stima della prevalenza di stato di portatore sano, in particolare in alcune categorie professionali;
- stima dell'isolamento della *Listeria monocytogenes* nei prodotti abortivi umani;
- identificazione dei fattori tecnologici di controllo della sopravvivenza e/o moltiplicazione della *Listeria monocytogenes* negli alimenti;
- caratterizzazione sierologica e molecolare dei ceppi di *Listeria monocytogenes* isolati da campioni alimentari e umani;

- confronto di profili molecolari di ceppi isolati da diverse aree geografiche.

Progetto
Studio multicentrico
nazionale per il monitoraggio
clinico-epidemiologico
della malattia
di Creutzfeldt-Jacob
e sindromi correlate
Responsabile scientifico:
Maurizio Pocchiari

L'Istituto Superiore di Sanità ha istituito, con decorrenza 1° gennaio 1993, il Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD) e sindromi correlate al fine di creare un osservatorio epidemiologico nazionale. Tale iniziativa fa parte di una "concerted action" dell'Unione europea e si propone di raccogliere un patrimonio di dati, vasto ed omogeneo, per una corretta valutazione epidemiologica di questa patologia.

A tale scopo sono stati contattati 331 centri neurologici nazionali (cliniche universitarie, divisioni ospedaliere e case di cura convenzionate) cui sono state inviate schede di facile compilazione per la segnalazione dei casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob osservati. Il compito della raccolta dei dati è stato affidato al Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità, sia in quanto promotore dell'iniziativa in Italia, sia perché il suo gruppo di ricerca ha accumulato negli anni una competenza specifica sull'argomento riconosciuta a livello internazionale.

Oltre a questa iniziativa, molto importante dal punto di vista epidemiologico e di competenza istituzionale dell'Istituto, è stato attivato uno studio caso/controllo in collaborazione con 4 centri neurologici nazionali che svolgono il ruolo di centri di referenza territoriali.

Successivamente alla segnalazione di ogni nuovo caso, il Laboratorio di virologia provvede ad organizzare, tramite il centro clinico di referenza nazionale competente per il territorio della segnalazione, le interviste valide per lo studio caso/controllo, inviando un proprio medico presso il reparto dell'ospedale dal quale proviene la segnalazione.

Contemporaneamente si organizza il trasporto di un prelievo ematico del paziente presso il Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità dove si effettua

l'indagine genetica, lo screening delle mutazioni note del gene della prion protein (PrP) mediante digestione del gene amplificato attraverso la reazione polimerasica a catena con enzimi di restrizione, necessaria per evidenziare eventuali mutazioni presenti nei casi di CJD di tipo familiare o di SGS. Inoltre, viene sequenziato il gene della PrP con il metodo Sanger per la ricerca di mutazioni non ancora conosciute.

In caso di decesso di un paziente con sospetto clinico di CJD si organizza il trasporto del materiale biologico, prelevato in corso di autopsia, presso il Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità, dove si provvede ad organizzare le indagini diagnostiche indispensabili per una corretta classificazione diagnostica della malattia. Infatti, la diagnosi di CJD può essere definitiva solo se confermata da un'indagine biochimica (identificazione della PrP₂₇₋₃₀ mediante "western blot" su campione di tessuto cerebrale congelato) o istopatologica (presenza di spongiosi, gliosi, perdita neuronale all'esame di un campione di tessuto cerebrale fissato in formalina).

Per acquisire ulteriori informazioni utili per lo studio della caratteristica che queste patologie mostrano manifestandosi come patologie infettive o come patologie genetiche, in alcuni casi di particolare interesse e con diagnosi clinica confermata (specialmente nei casi familiari con presenza di mutazioni a carico del gene della PrP), si procede al tentativo di trasmissione sperimentale della malattia mediante l'inoculazione di materiale biologico infetto in animali da laboratorio. Per la trasmissione agli animali vengono utilizzati piccoli animali di laboratorio (topo, criceto). Il materiale biologico da testare viene preparato come omogenato in tampone fosfato sterile e inoculato sia per via intracerebrale (50 ml di inoculo), sia per via

intraperitoneale (100 ml di inoculo) negli animali di laboratorio.

Nel 1995, al Laboratorio di virologia sono arrivate dai vari centri neurologici nazionali 52 segnalazioni di casi con sospetto clinico di CJD. Di queste segnalazioni, 41 sono risultati compatibili con diagnosi di CJD, rilevando un'incidenza nazionale di 0,7 casi per milione di abitanti. L'indagine genetica effettuata sui casi dei quali ci è pervenuto un campione ematico ha evidenziato 6 casi legati ad alterazioni del gene della PrP ed ha attivato uno studio delle singole famiglie. Questi dati, che rispecchiano quelli di altri paesi europei, confermano l'ottimo lavoro fin qui svolto dal Laboratorio di virologia dell'Istituto, grazie alla preziosa ed indispensabile collaborazione di tutti i centri neurologici nazionali.

In seguito alla recente descrizione di una nuova variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (V-CJD) in Inghilterra, per la quale si ipotizza una possibile correlazione con l'encefalopatia spongiforme del bovino (BSE), la sorveglianza epidemiologica di questa patologia sul territorio nazionale è diventata un importante argomento di sanità pubblica. Pertanto, oltre al potenziamento dell'esistente controllo epidemiologico della CJD in Italia, sono state attuate nuove strategie per consentire il pronto rilevamento di eventuali casi appartenenti alla nuova variante, attraverso il coinvolgimento di altre figure professionali (pediatri, neuropsichiatri infantili, anatomicopatologi), e tramite una capillare informazione delle strutture sanitarie coinvolte sulle differenti caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche ed anatomicopatologiche della V-CJD.

Il Registro nazionale della CJD ha istituito inoltre, nel giugno 1996, un gruppo di lavoro formato da esperti nazionali della materia, a supporto della propria attività.

Progetto
Sviluppo dell'uso
di protoni in terapia
oncologica

Responsabile scientifico:
Martino Grandolfo

Il progetto, indicato brevemente con la sigla TOP (terapia oncologica con protoni), si inquadra negli obiettivi del Piano sanitario nazionale, il quale pone l'accento, fra l'altro, sulla prevenzione e la cura delle malattie oncologiche e ha come obiettivo lo studio e la realizzazione di una tecnica di terapia dei tumori basata sull'uso di fasci di protoni.

Scopo del progetto è la progettazione e realizzazione di un acceleratore di protoni aventi energie fino a circa 200 MeV e con caratteristiche di "compattezza" atte a renderne possibile l'installazione in solo qualche centinaia di metri quadrati. Acceleratori di questo tipo non sono stati ancora realizzati, potendo solo essere il risultato di una intensa attività di ricerca e sviluppo che, richiedendo forti investimenti, non aveva trovato finora modo di esprimersi nel nostro paese.

Sono state analizzate le varie proposte che si trovano in letteratura, che possono essere raggruppate in tre classi: a) ciclotroni isocroni superconduttori, ad alto campo magnetico; b) sincrotroni non superconduttori pulsati, ad alto campo magnetico; c) acceleratori lineari (LINAC) per protoni ad alto gradiente.

Dai primi studi effettuati è apparso, inoltre, importante scegliere di "iniettare" nell'acceleratore principale protoni già portati ad un'energia relativamente elevata, in modo da permettere anche la produzione di isotopi radioattivi utili per la PET (positron emission tomography), che diverrebbe un'importantissima ulteriore metodica (diagnostica) a disposizione.

La definizione del tipo di macchina acceleratrice è stato il momento cruciale per l'inizio dell'intero progetto, poiché questo ha come scopo finale proprio quello di effettuare le scelte tecnologiche più opportune, di progettare l'acceleratore in modo da ottenere il massimo grado di affidabilità, permettendo quindi il trasferimento all'industria nazionale di tutte le informazioni atte, prima, alla sua realizzazione e,

in un secondo tempo, alla sua eventuale commercializzazione sul mercato interno ed estero.

L'attenzione si è inizialmente focalizzata su due fra i tre possibili tipi di macchina acceleratrice, l'acceleratore lineare e il ciclotrone superconduttivo, mentre si è esclusa l'opzione sincrotrone.

Gli acceleratori lineari da protoni di 200 MeV sono stati sinora appannaggio solo di grandi strutture di ricerca e realizzati senza preoccuparsi della compattezza. Le loro caratteristiche, comunque, sono di alto livello di confidenza nella progettazione, nell'affidabilità nel funzionamento e nella modularità, cioè nella loro scomponibilità in moduli indipendenti tra loro. La proposta di LINAC a protoni da applicare alla terapia non è nuova, ma una macchina di questo tipo non è ancora mai stata realizzata. Lo studio di fattibilità deve ottimizzare i parametri principali della struttura e analizzare la dinamica longitudinale e trasversa del fascio di protoni per ottimizzare il sistema di focalizzazione radiale che, in questo tipo di acceleratore, è la parte più critica.

Un ciclotrone da 200 MeV, in versione non superconduttrice, è già in corso di sviluppo presso un'affermata ditta belga (IBA). Dal progetto si evince una macchina affidabile e dotata delle caratteristiche richieste dalla radioterapia, ma piuttosto pesante (200 t) e con necessità di bunker molto alti (circa 7 metri). La versione superconduttrice può affermarsi perché più compatta e leggera (<100 t), ma richiede un certo sviluppo.

L'analisi comparata dell'acceleratore lineare e del ciclotrone superconduttivo ha portato alla convinzione che entrambe le macchine siano caratterizzate da elevatissimi livelli nelle relative prestazioni e, quindi, da grande validità del loro potenziale uso in campo radioterapico. Ciò ha fatto sì che la scelta non sia stata effettuata sulla base delle diverse caratteristiche tecniche, che avrebbero in definitiva portato ad una situazione di parità, ma sulla base della reale possibilità di trovare, a livello nazionale, non solo le com-

petenze ma anche la disponibilità a collaborare con l'ISS per la realizzazione del prototipo. Essendosi queste caratteristiche trovate solo in ambito ENEA, la scelta è caduta di conseguenza sull'acceleratore lineare, di cui è l'ENEA a detenere il necessario e specifico "know-how" tecnologico.

E' stata definita la struttura del LINAC, che sarà composto dai seguenti sottosistemi:

1) Un iniettore da 7 MeV composto da una sorgente, un acceleratore lineare di tipo RFQ (radio frequency quadrupole) e da un acceleratore lineare tipo DTL (drift tube LINAC) a bassa frequenza (750 MHz), con la duplice funzione di iniettare il fascio nell'acceleratore successivo e di generare un fascio intenso per produzione di radioisotopi PET.

2) Un acceleratore lineare a 3 GHz, denominato SCDTL (side coupled drift tube LINAC, la cui struttura è brevetto ENEA), che accelera i protoni da 7 a 70 MeV, completo del sistema di alimentazione a RF.

3) Un acceleratore lineare a 3 GHz tipo SCL (side coupled LINAC), analogo a quelli in uso per elettroni, che accelera i protoni ad un'energia variabile tra 70 e 200-250 MeV, completo del sistema di alimentazione a RF.

4) Un sistema di rilascio di dose al paziente dotato di testata isocentrica rotante (gantry) e dei sistemi di rilascio della dose per il trattamento terapeutico.

Lo sviluppo dell'acceleratore è poi stato suddiviso in tre fasi comportanti utilizzi diversi dell'acceleratore. Le diverse fasi si succederanno in concomitanza con la disponibilità dei finanziamenti. In mancanza del finanziamento necessario a finire una fase, la stessa sarà realizzata parzialmente, con obiettivi intermedi che saranno definiti al momento. La prima fase prevede la costruzione dell'acceleratore fino all'energia di 70 MeV. A questo stadio sarà possibile l'uso dell'acceleratore per produzione di radioisotopi PET e terapia del melanoma oculare. Nella seconda fase verrà completato l'acceleratore sino all'energia di circa 200

MeV con un unico fascio fisso ad energia variabile, mentre nell'ultima fase verrà effettuato il completamento della struttura per protonterapia e la realizzazione del "gantry".

Per quanto riguarda il bunker di contenimento, le necessità dell'acceleratore determineranno alcuni parametri del progetto edile e, viceversa, eventuali vincoli sul progetto edile potranno condizionare alcune scelte tecniche.

L'Istituto "Regina Elena" si è dichiarato favorevole a mettere a disposizione gli spazi necessari alla realizzazione del bunker e fornirà le necessarie attrezzature diagnostiche e le competenze idonee ad una radioterapia di alto livello qualitativo.

Altro punto importante è stata la discussione sugli elementi essenziali per la progettazione dei sistemi di controllo. Questa, nel caso di un acceleratore compatto, pone problemi speciali, ma in pratica affrontati in altre situazioni. Quindi assume particolare rilevanza lo studio di tutto il sistema di controllo, che va progettato e realizzato parallelamente e congiuntamente alla macchina stessa, per consentire di avere la massima affidabilità dell'acceleratore stesso.

E' stato deciso che il sistema di controllo dovrà: agire sui parametri della macchina per avviarsi e segnalare gli eventuali guasti agli impianti di raffreddamento, alimentazione, iniezione, schermaggio, onde impedire l'avviamento in condizioni non sicure; impostare le variabili di macchina per ottenere le volute caratteristiche (corrente, energia) del fascio di protoni; controllare che il funzionamento della macchina sia corretto e, in caso di guasto, interromperlo; impostare e controllare i parametri di radioterapia e di dosimetria.

Per quanto riguarda la testata isocentrica, essa è costituita da un supporto di acciaio che sostiene i magneti necessari per curvare il fascio e che gira intorno ad un asse, lungo il quale è situato il paziente. Essa deve garantire una precisione dell'indirizzamento di 1 mm e una distanza sorgente-focolaio tumorale di 2-3 metri. A causa di queste richieste nel passato si sono costruite testate molto pesanti (100 t) e

ingombranti (12 m di diametro) come a Loma Linda. Le tendenze più moderne prevedono un generale compattamento del dispositivo (5 m di diametro nella testata proposta dalle Ion Beam Applications). La testata è un apparato importante e la sua necessità e le sue specifiche di ordine clinico sono state oggetto di importanti analisi in termini dei suoi requisiti specifici nel caso di utilizzazione in un acceleratore compatto, quale quello in progetto.

Un progetto di queste dimensioni, che necessariamente avrà uno sviluppo pluriennale, richiede in parallelo l'approfondimento di temi di ricerca fondamentali nel campo della biofisica, della radiobiologia oncologica e della dosimetria e microdosimetria, nonché il confronto delle diverse tecniche di accelerazione, la realizzazione di prototipi e la valutazione approfondita dell'efficacia clinica e dei piani di trattamento.

A questi fini, il progetto è stato articolato nei seguenti sottoprogetti, caratterizzati dalle corrispondenti linee di ricerca:

1) *Prototipo di acceleratore compatto e di testata isocentrica*: a) Progettazione e realizzazione dell'acceleratore e della testata.

2) *Dosimetria e microdosimetria*: a) Sviluppo e costruzione di metodi dosimetrici per fasci terapeutici di protoni con particolare riguardo alla dosimetria di base, clinica e *in vivo*; b) sviluppo e costruzione di sistemi dosimetrici per il monitoraggio del fascio terapeutico; c) sviluppo e costruzione di sistemi microdosimetrici per lo studio della deposizione locale di energia.

3) *Biofisica e radiobiologia dei protoni*: a) Caratteristiche biofisiche e radiobiologiche dei protoni; b) metodi di valutazione dell'efficacia biologica di protoni nelle condizioni di interesse terapeutico; c) sviluppo di modelli sui meccanismi d'azione; d) sviluppi di test predittivi della risposta tumorale alla radioterapia.

4) *Rete multimediale per terapia con protoni*: a) Richieste cliniche sulle immagini diagnostiche da usare per i pia-

ni di trattamento e metodologia della loro combinazione informatica; b) programmi di simulazione per piani di trattamento con radiazioni convenzionali e protoni; c) trasmissione a distanza di immagini diagnostiche e piani di trattamento; d) connessioni multimediali per definizione di piani di trattamento tra terapisti localizzati in sedi diverse.

5) *Efficacia clinica e piani di trattamento:* a) Studio degli effetti differenziali di trattamenti radioterapici convenzionali o con fasci di protoni su linee cellulari neoplastiche, derivate da tumori ematopoietici o da tumori solidi, con la valutazione della proliferazione e del ciclo cellulare, dell'apoptosi e del potenziale differenziativo dopo stimoli appropriati; b) studio degli effetti differenziali di trattamenti radioterapici convenzionali o con fasci di protoni su cellule ematopoietiche normali murine, in particolare cellule progenitrici e staminali, con saggio clonogenetico *in vitro* e ripopolante *in vivo*; c) studio condotto come in b) su cellule ematopoietiche normali umane; d) valutazione, simulazione dei piani di trattamento radioterapici, con particolare riguardo all'analisi comparata fra fasci di protoni e fasci convenzionali; e) valutazione dell'uso per ricerca e diagnosi di isotopi radioattivi prodotti dall'acceleratore; f) selezione dei pazienti suscettibili di ottenere il migliore risultato terapeutico e lo svolgimento del relativo "follow-up".

Il profondo grado di innovazione e di ricerca e sviluppo che caratterizza il progetto ha poi portato a ritenere impossibile il suo sviluppo integrale unicamente attraverso risorse umane e competenze presenti in Istituto e ciò spiega perché si ricercherà la collaborazione delle migliori competenze esistenti nella realtà nazionale nel settore, con il conseguente trasferimento di risorse finanziarie.

In particolare, sono in corso di svolgimento discussioni su possibili collaborazioni con l'ENEA, in relazione alla progettazione della macchina, con la Fondazione TERA per quanto riguarda il suo sistema di controllo, e con l'Istituto

"Regina Elena" per quanto riguarda l'analisi dei piani di trattamento. Una prima analisi della situazione nazionale nei riguardi delle ricerche in radiobiologia ha portato ad individuare possibili collaborazioni esterne con le Università di Firenze, Milano, Napoli e Pavia, con i Laboratori nazionali dell'INFN di Legnaro, con l'Istituto FRAE-CNR di Bologna e con l'ENEA. La stessa analisi, svolta nei riguardi delle ricerche di metrologia, ha portato ad individuare possibili collaborazioni esterne con gli Ospedali civili di Brescia, l'ENEA, l'Università di Ferrara, l'Università cattolica del "Sacro Cuore" e i Laboratori nazionali di Legnaro dell'INFN. Possibili collaborazioni esterne con l'Università di Genova e con l'INFN sono previste, infine, per l'attività relativa alla realizzazione della rete multimediale.

Progetto**Terapia genica****Responsabile scientifico:****Cesare Peschle**

La terapia genica rappresenta una delle aree di ricerca a più rapida evoluzione, che attrae un interesse crescente nella comunità scientifica e in quella extra-scientifica.

Le metodologie di terapia genica di cellule somatiche mirano a trasdurre ed esprimere sequenze di DNA nelle cellule target, nell'intento di modificarne il fenotipo a fini terapeutici. Ovviamente, non vengono comprese nella terapia genica le manipolazioni genetiche della linea germinale, che sono universalmente considerate inaccettabili.

E' opportuno sottolineare che la terapia genica è un approccio di ricerca del tutto fisiologico: in effetti essa si avvale, in forma ancora relativamente grezza ma strettamente finalizzata a scopi terapeutici, di meccanismi di integrazione ed espressione di sequenze di DNA, che sono fisiologicamente operativi nelle cellule viventi, e costituiscono un aspetto fondamentale della loro vita biologica.

Le potenzialità applicative della terapia genica sono difficilmente sopravvalutabili. Nella comunità scientifica è largamente diffusa l'opinione che le terapie geniche saranno il settore di maggior rilievo terapeutico nel prossimo

decennio. E' quindi in atto, in tutte le nazioni scientificamente avanzate, un processo quanto mai incisivo di promozione scientifica, organizzativa e finanziaria dei programmi di ricerca focalizzati sulla terapia genica.

Nell'ultimo decennio la ricerca biotecnologica ha sviluppato le tecnologie alla base della terapia genica. Sono stati tentati diversi approcci sperimentali per l'introduzione di un gene in cellule somatiche (trasferimenti di DNA nudo o complessato in un sistema "carrier", trasduzione di DNA mediante virus difettivi per la replicazione o cellule somatiche geneticamente modificate), allo scopo di soddisfare i criteri di efficienza, stabilità e sicurezza indispensabili per l'applicazione clinica. Alla luce dei risultati sinora ottenuti soltanto l'utilizzo dei vettori virali (retrovirali o a DNA) sembra rispondere a tali requisiti.

All'inizio degli anni '90 è iniziata la terapia genica a livello clinico, in particolare nella sindrome ereditaria SCID da gene ADA difettivo, mediante trasduzione del gene ADA normale in cellule T linfoidi e/o staminali ematopoietiche. Altre sperimentazioni hanno successivamente riguardato altre patologie ereditarie o acquisite (ad es., la fibrosi cistica) e i trattamenti anti-neoplastici.

Il Programma sulla terapia genica promosso dall'Istituto nel 1995, e divenuto operativo nel 1996, è limitato a taluni aspetti emergenti di particolare interesse, coltivati da gruppi di ricerca intra- ed extramurali di livello scientifico internazionale. Esso si articola in due sottoprogetti: a) Terapia genica delle cellule staminali ematopoietiche e b) Terapia genica nei tumori solidi e nelle malattie cardiovascolari. I sottoprogetti a loro volta si articolano rispettivamente in 4 e 7 linee di ricerca/unità operative.

a) Il sottoprogetto "Terapia genica delle cellule staminali ematopoietiche" ha particolare rilevanza per le sue potenziali applicazioni nel campo preclinico e clinico. Gli obiettivi a medio termine mirano a sviluppare e migliorare le metodologie di trasduzione genica attualmente disponibili, sia per quanto riguarda i vettori utilizzati, sia per quanto riguarda l'espresso-

ne dei geni trasdotti, utilizzando come "target" cellule staminali ematopoietiche umane. Per quanto riguarda queste ultime, è necessario procedere alla loro purificazione/caratterizzazione e successivamente alla loro amplificazione, senza che esse perdano la loro caratteristica staminale di autoreplicazione. La capacità delle cellule staminali di ripopolare a lungo termine il midollo osseo e gli altri siti ematopoietici sarà valutata nel modello del topo SCID.

L'espressione di geni esogeni, trasdotti mediante un efficiente sistema retrovirale, sarà controllata sulla base di diversi parametri: inducibilità, espressione linea o stadio-specifica ed espressione a lungo termine.

Saranno effettuati studi per la terapia genica *in vitro* mediante oligonucleotidi "antisense" per la proteina di fusione bcr/abl, utilizzando cellule staminali ottenute da pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) oppure modelli animali, come il topo SCID ripopolato con cellule staminali provenienti da pazienti con LMC.

Secondo un altro approccio di ricerca, le cellule staminali purificate, caratterizzate ed espanso *in vitro*, saranno indotte a differenziare nelle varie linee ematopoietiche, per studiare l'espressione e il ruolo funzionale dei geni dei fattori di trascrizione "lineage"-specifici nel processo della proliferazione e differenziazione ematopoietica.

Lo studio sarà complementato dall'uso di un modello clinico, rappresentato dalle cellule leucemiche primarie umane, in cui il clone è "congelato" ad un particolare stadio di differenziazione per una o più linee ematopoietiche. Lo studio del "pattern" di espressione di geni di potenziale rilievo funzionale (ad es., recettori di fattori di crescita) potrà migliorare le conoscenze dei meccanismi che sono alla base del blocco del differenziamento e della proliferazione tumorale dei cloni neoplastici. Questi studi favoriranno le nuove strategie che tendono ad esplorare la possibilità di modificare lo stato proliferativo e differenziativo delle cellule leucemiche umane agendo su geni regolatori specifici.

b) Sottoprogetto "Terapia genica nei tumori solidi e nelle malattie cardiovascolari". Anche questo sottoprogetto presenta un'elevata potenzialità scientifico-clinica.

Per l'aspetto oncologico, vengono proposti:

1) Studi per ottimizzare il trasferimento genico mediante vettori retrovirali modificati con l'inserzione di una sequenza IRES. I geni HOX codificano fattori di trascrizione necessari allo sviluppo embrionale e sono implicati nel controllo della proliferazione cellulare e nel differenziamento. L'identificazione di un trascritto bicistonomico per i geni HOXD4/HOXD3 ha messo in evidenza una sequenza IRES nella regione intercistonica. Lo scopo dello studio è caratterizzare le sequenze funzionali di questo elemento, analizzando l'attività di sequenze normali o mutagenizzate e comparandole ad elementi analoghi virali, con lo scopo finale di ottenere un'IRES umana da testare per la capacità di produrre proteine multiple nelle cellule "target".

2) Un secondo obiettivo è quello di ottenere cellule antigeniche modificate per terapia genica da utilizzare come vaccino per stimolare la risposta immune dell'ospite. Gli studi iniziali di tipo preclinico porteranno alla trasduzione dei geni della IL-2 e/o B7 in linee cellulari di melanoma, selezionate in modo che la maggioranza degli epitopi antigenici vengano riconosciuti dalle cellule T-citotossiche. Saranno poi testati il fenotipo e l'immunogenicità *in vitro*, per verificare se la contemporanea trascrizione di entrambi i geni fornisce un'attività stimolatoria maggiore a confronto delle cellule trasdotte con uno solo dei due geni. Infine, il progetto si propone di testare *in vivo* le linee cellulari come vaccino in pazienti con melanoma metastatico per valutare l'immunogenicità, la tossicità e la risposta clinica.

3) Un ulteriore studio per ottenere vaccini antitumorali sarà realizzato utilizzando cellule di adenocarcinoma mammario di topo (TSA) ingegnerizzate per liberare IL-2 o IL-4 o IL-10 nel sito tumorale. Questo studio, condotto in collaborazione da tre laboratori, mira a rispondere ad alcuni

quesiti: quale tipo di vaccino sia in grado di indurre una memoria immunologica efficace da proteggere contro le cellule tumorali, quale sia in grado di curare i tumori iniziali o le metastasi spontanee dopo chirurgia tumorale, se altri tumori murini possano essere trattati in questo modo, se sia possibile preimmunizzare i topi con il rischio di indurre invece tumori. Tale ricerca consentirà anche di apportare nuove conoscenze sulle basi cellulari dei meccanismi immunitari anti-tumorali.

4) Sempre nel campo dei tumori solidi, saranno effettuati studi preclinici per testare l'efficacia antitumorale di vaccini, utilizzando cellule tumorali di topo geneticamente modificate con i geni dell'interferone (IFN) α -2b, da solo o in associazione con il virus della timidinachinasi del virus *Herpes simplex* (HVS-TK). Gli studi richiederanno la preparazione e caratterizzazione di linee cellulari "packaging" che producono retrovirus ricombinanti contenenti il gene di IFN α -2b con associazione di TK: la trasduzione delle linee cellulari tumorali di carcinoma ovarico o linfoma B con la formazione di "master cell banks" e "working cell banks" e l'uso delle cellule geneticamente modificate nel modello chimerico rappresentato dal topo SCID ricostituito con linfociti di sangue periferico umano e trapiantato con le cellule tumorali.

Nel settore delle malattie cardiovascolari, sono stati presentati progetti di ricerca pionieristici di terapia genica della ristenosì coronarica e carotidea.

1) Un primo approccio di ricerca vuole accertare la fattibilità di una terapia genica atta a prevenire la ristenosì che si presenta frequentemente con la tecnica della angioplastica coronarica percutanea, il cui meccanismo cellulare è poco conosciuto. Il DNA plasmidico verrà trasferito nelle cellule muscolari lisce dei vasi per studiare l'effetto *in vivo* delle proteine mutanti transdominantemente negative, coinvolte nella trasduzione del segnale (ad es., ras), sulla formazione della neointima dopo la lesione vascolare.

Gli esperimenti saranno effettuati *in vivo* nel ratto o nel coniglio.

2) Un secondo approccio alla prevenzione della ristenosì è basato sulla potenziale efficacia di una variante molecolare della apolipoproteina A-I (ApoA-I), componente delle HDL e responsabile dell'attività antiaterogena. L'obiettivo a breve termine è quello di sviluppare vettori di espressione per la variante Apo A-I Milano, che conferisce ai portatori un diminuito rischio coronarico, e valutarne il metodo di somministrazione più efficace nel modello animale del coniglio. L'effetto del trattamento sarà testato su sezioni dell'arteria carotidea. I costrutti di espressione, impiegati nella prima parte dello studio, saranno poi usati per sviluppare modelli transgenici per la ApoA-I Milano.

3) Un ulteriore approccio mira a verificare il possibile uso di iniezioni locali intramuscolari di DNA "nudo" contenente il cDNA della apolipoproteina E4 nella terapia della aterosclerosi sperimentale, dopo eliminazione del gene ApoE che rende gli animali ipercolesterolemici (modello del topo transgenico). L'effetto protettivo sarà valutato dalla diminuzione dei lipidi plasmatici e della riduzione delle lesioni arterosclerotiche. Verrà anche chiarito l'eventuale ruolo degli anticorpi verso la proteina nel determinarne l'effetto.

*Progetto
Tubercolosi
Responsabile scientifico:
Antonio Cassone*

Il progetto nazionale "Tubercolosi" è nato con la prospettiva di incoraggiare e se possibile, coordinare la ricerca nel settore in Italia, per renderla idonea ad intercettare il fabbisogno di sanità pubblica per una malattia pericolosamente riemergente. Si tratta di ricerche che complementano gli interventi istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità e ne forniscono solide basi razionali e scientifiche.

Il progetto ha ricevuto 136 proposte, le più numerose nel settore dell'epidemiologia e della patogenesi ed immunità. La

somma globale richiesta è stata di quattro volte la somma disponibile, e pertanto un rigido sistema di "peer review" e di supervisione del Comitato scientifico ha dovuto selezionare solo 55 proposte con un finanziamento medio non elevato ma neanche trascurabile in riferimento a parametri nazionali.

Le linee generali del primo progetto di ricerca sulla tubercolosi sono articolati sugli obiettivi di seguito indicati:

1) Epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare. I dati epidemiologici disponibili sulla diffusione della tubercolosi in Italia, sui gruppi a maggiore rischio e sull'impatto di tale patologia sono molto frammentari e, quindi, insufficienti. Poiché il primo e più importante obiettivo è rappresentato dalla descrizione, a livello nazionale, della diffusione della tubercolosi in Italia, è stato privilegiato il finanziamento di progetti di ricerca multicentrici, in grado di fornire dati affidabili relativi al contesto italiano.

L'attuale sistema, basato esclusivamente sulla notifica obbligatoria dei casi di tubercolosi, presenta numerose carenze in termini di copertura, accuratezza dei dati, tempestività, come evidenziato da alcuni studi su popolazioni limitate. E' compito specifico di alcune unità centrali dell'Istituto Superiore di Sanità eseguire e coordinare gran parte di queste attività di ricerca che sono mirate a valutare i limiti del sistema e sperimentare nuovi flussi informativi, inclusa la fattibilità di un sistema di sorveglianza parallelo basato sulle notifiche da parte del laboratorio, come avviene nella maggior parte dei paesi europei. Nel condurre tale analisi, verrà stimata l'entità della sottonotifica, in modo da quantificare la reale diffusione della tubercolosi nel paese.

L'incidenza di infezione rappresenta un indicatore molto più sensibile e accurato della circolazione del micobatterio nella comunità, rispetto all'incidenza di malattia. Un obiettivo del progetto è, quindi, rappresentato dall'esecu-

zione di indagini sulla frequenza di cutipositività in popolazioni "sentinella".

In Italia non esistono dati a livello nazionale sui gruppi di popolazioni a maggior rischio di TB (immigrati, soggetti HIV+ ed altri). Sembra quindi prioritario ottenere stime su tale fenomeno e valutare l'opportunità di sistemi di sorveglianza attiva in tali gruppi di popolazione.

Nonostante siano noti i principali fattori di rischio associati all'infezione o malattia tubercolare, vi sono ancora molti quesiti in attesa di risposta. E' quindi importante approfondire i fattori che influenzano la trasmissione di tubercolosi in soggetti ad alto rischio e nella popolazione generale e i fattori associati con la progressione a malattia tubercolare.

2) *Diagnosi dell'infezione tubercolare.* La messa a punto di protocolli diagnostici che consentano sia una rapida identificazione di *M. tuberculosis* dopo l'isolamento microbiologico che il riconoscimento del batterio direttamente dal campione clinico è di fondamentale importanza, dati i lunghi tempi di crescita del micobatterio, non solo per poter iniziare una terapia adeguata nel singolo paziente ma anche per evitare la diffusione dell'infezione nella comunità. Tali metodi hanno, inoltre, solitamente il vantaggio di non necessitare di lunghe manipolazioni del campione come quelle richieste dai metodi tradizionali e sono in grado, pertanto, di garantire un minor livello di rischio per l'operatore.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto svariati sistemi commerciali basati su sonde specifiche e sulla PCR. Fino a tuttavia l'impatto di queste nuove metodiche sulla diagnostica è stato abbastanza modesto, sia per la bassa sensibilità dei metodi che utilizzano sonde di DNA (di poco superiore ad un esame batterioscopico), sia d'altra parte per l'estrema sensibilità della PCR che rende difficilmente correlabile la positività al test con la diagnosi clinica di malattia. Un ulteriore problema è poi rappresentato dalla grande variabilità di risultati ottenuti con la PCR fra un

laboratorio e l'altro, nonché le false positività. Vi sono quindi ampi spazi di ricerca sia per un miglioramento della specificità e semplificazione di queste tecniche sia per studi multicentrici di valutazione dell'affidabilità dei test commerciali e dei controlli di qualità inerenti a tutte le nuove procedure utilizzate.

Un'altra via da esplorare è quella della risposta anticorpale dell'ospite a componenti batteriche. In passato tale approccio non ha dato i risultati sperati sia per la non specificità degli antigeni scelti, sia per la difficoltà di discriminare i malati dai tubercolino-positivi, in base al livello di risposta sierologica, sia anche per la difficile reperibilità degli antigeni purificati. L'utilità dei test sierologici come possibile completamento della diagnostica microbiologica avanzata è quindi da rivedere alla luce delle acquisizioni di biologia molecolare che rendono possibile la preparazione, in quantità utili, di antigeni purificati, e della messa a punto di reazioni sierologiche di elevata sensibilità e specificità, nonché della produzione e uso di anticorpi monoclonali per rilevare nei materiali biologici antigeni micobatterici.

3) Patogenesi e immunità. Nonostante che tubercolosi e micobatteri tubercolari siano conosciuti e studiati da molti anni, molti degli eventi importanti nel rapporto ospite-parassita sono tuttora da chiarire. Non conosciamo ancora, ad esempio, quali siano i meccanismi di adesione e di ingresso del batterio nelle cellule bersaglio, come esso sopravviva ai meccanismi citocidi del macrofago, attraverso quali specifici eventi patologici a livello di tessuti e organi possa provocare la malattia e la morte. Non sono neppure chiare quali siano le differenze, in termini molecolari, che portano ad una diversa patogenicità del BCG rispetto ai micobatteri tubercolari.

Negli ultimi anni si è dato nuovo impulso allo studio di biologia cellulare e molecolare dei componenti batterici, sia ai fini della comprensione della regolazione delle funzioni metaboliche, che nella loro qualità di possibili fatto-

ri di virulenza. Il tentativo di individuare epitopi protettivi, clonandone i relativi geni o sequenze geniche, spinge ad approfondire sempre più lo studio della risposta immunitaria dell'ospite; la caratterizzazione delle risposte T ai diversi componenti antigenici del micobatterio tubercolare (in particolare, ai componenti di stress), i pattern di produzione di citochine e fattori di regolazione della risposta immunitaria antitubercolare, il ruolo della risposta anticorpale nella modulazione della risposta immunitaria sono tutti argomenti da indagare, in particolare in soggetti a rischio quali i soggetti HIV⁺. Lo studio, attraverso adeguati modelli *ex vivo* e *in vivo* del rapporto ospite-parassita, può condurre da un lato all'elaborazione di strategie e strumenti per interventi mirati sia di prevenzione che terapeutici basati sull'uso di vaccini e immunomodulatori, dall'altro alla messa a punto, in sostituzione della tubercolina, di sistemi innovativi in grado di differenziare fra la risposta all'infezione tubercolare e quella al BCG o fra ipersensibilità tardata e protezione.

4) *Terapia*. L'emergenza negli Stati Uniti di ceppi resistenti ai farmaci antitubercolari ha dato un nuovo impulso alla ricerca e allo sviluppo di nuovi chemioterapici in questo settore o all'uso, da soli o in associazione, di prodotti solitamente adoperati per altri tipi di infezione.

Un particolare interesse dovrà essere dedicato allo studio di enzimi e vie metaboliche di *M. tuberculosis*, e alla loro caratterizzazione genetica, in specie per la biosintesi di costituenti potenziali nuovi bersagli selettivi della chemioterapia.

La ricerca in quest'area dovrebbe primariamente identificare i meccanismi di resistenza dei micobatteri e come rilevarli precocemente e rapidamente, in modo da studiare protocolli terapeutici che consentano di evitarla. Dovrebbe inoltre identificare quali nuove sostanze possano essere utilmente impiegate come seconda scelta nei casi di manifesta resistenza alla terapia standard e stabilire la

durata e le modalità di terapie di mantenimento nei pazienti immunodepressi, in particolare HIV⁺. Grande importanza riveste anche lo studio del potenziale terapeutico di immunomodulatori, *in primis* citochine e antagonisti (anti-citochine e recettori) nell'infezione e nella malattia tubercolare, e se sia possibile instaurare protocolli di terapia combinata fra chemioterapici ed immunomodulatori.

Sono inoltre da studiare strategie atte a migliorare la "compliance" dei pazienti ai nuovi protocolli terapeutici come pure alle variazioni o diversi fattori di modifica dei tradizionali trattamenti terapeutici.

5) *Prevenzione.* Mentre si riconosce il valore dei regimi di chemioprofilassi attuali e del vaccino BCG per la profilassi dell'infezione tubercolare, inclusa quella dei contatti, è indubbio che molti passi devono essere fatti nell'identificazione degli antigeni protettivi di *M. tuberculosis*, per poterli utilizzare magari arricchiti o trasferiti nello stesso BCG od altri vettori. E' importante altresì l'identificazione di fattori soppressivi o modulatori della risposta a *M. tuberculosis*, affinché il vaccino non induca effetti immunosoppressivi. Nonostante vari scetticismi, si ritiene che l'apporto degli anticorpi alla protezione antitubercolare non sia stato finora valutato appieno e debba quindi essere seriamente preso in considerazione.

Studi sono anche necessari per approfondire e innovare i regimi di chemioprofilassi per i soggetti altamente reattivi alla tubercolina e a rischio di infezione tubercolare polmonare ed extra-polmonare, in particolare nel soggetto HIV. Tali regimi dovrebbero anche valutare l'efficacia profilattica di nuovi farmaci, e delle modalità di nuovi schemi terapeutici atti a migliorare la "compliance" del paziente che è critica sia per il successo della profilassi nel singolo paziente, sia per evitare o limitare al minimo l'insorgenza di resistenza ai chemioterapici.

6) *Clinica e assistenza.* Sono in particolare da investigare in quest'area le nuove presentazioni cliniche che la

tubercolosi assume nel soggetto HIV⁺. E' stato già osservato come in questo soggetto le forme extra-polmonari prevalgano su quelle più classiche, e spesso si associno a epidemie di tubercolosi ospedaliera. Aspetti da approfondire ulteriormente, anche ai fini della messa in atto di nuove procedure diagnostiche e terapeutiche, sono le presentazioni cliniche nei soggetti alle varie fasce d'età, e i rapporti reciproci fra la malattia da infezione primaria recente, da riattivazione endogena o da reinfezione esogena. E' compito di questo settore la programmazione e l'esecuzione di trial diagnostici, clinico-terapeutici e/o profilattici atti a valutare nuovi metodi di diagnosi, nuovi farmaci e/o nuove combinazioni di trattamenti nel paziente tubercolotico. Per questi trial, saranno favorite le proposte multicentriche formulate sotto l'egida di gruppi di ricerca clinica già operanti nel settore.

**Progetto
Valutazione dell'efficacia
a lungo termine,
dell'immunità cellulo-mediata,
della prevenzione secondaria
nei contatti familiari,
e dell'effetto della dose
di richiamo dei vaccini
acellulari contro la pertosse
(Studio PROPER)
Responsabile scientifico:
Stefania Salmaso**

La sperimentazione clinica sui vaccini antipertosse terminata recentemente in Italia (Progetto "Pertosse") ha fornito una misura rigorosa dell'efficacia assoluta di 3 vaccini antipertosse somministrati a bambini entro i 6 mesi di età in tre dosi. I due vaccini acellulari utilizzati, somministrati con una formulazione trivalente DTaP (prodotti uno da Chiron Biocine e un altro da SmithKline Beecham, entrambi contenente PT, FHA e pertactina), si sono dimostrati altamente efficaci (ognuno all'84%) nel prevenire la pertosse clinica confermata con criteri di laboratorio, e associati con una bassa frequenza di effetti collaterali. Al contrario, il vaccino a cellule intere utilizzato nello studio (prodotto dalla Connaught Laboratories) ha dimostrato una bassa efficacia (36%) ed è risultato associato ad un'alta frequenza di effetti collaterali comuni e rari.

Sulla base di questi e di altri risultati dello studio, ci si aspetta che i nuovi vaccini acellulari rimpiazzeranno in

modo estensivo il vaccino a cellule intere per l'immunizzazione primaria in tutto il mondo. Comunque, rimane da determinare quale sia la persistenza della elevata protezione clinica. Ciò è importante per formulare appropriate raccomandazioni sull'uso e l'epoca delle dosi di richiamo nei programmi vaccinali dell'Italia e di altri paesi. In attesa di ulteriori informazioni, le autorità sanitarie in molti paesi formuleranno tali raccomandazioni sulla base di ciò che viene eseguito con il vaccino a cellule intere. Le evidenze disponibili circa la durata della protezione dalla pertosse nei bambini vaccinati con il prodotto a cellule intere sono contraddittorie, ma la maggior parte di esse suggerisce una diminuzione nel tempo.

La prima analisi dei dati del Progetto "Pertosse" è stata effettuata per valutare l'efficacia assoluta dei vaccini nei bambini con età media di 23 mesi. Per questa analisi, la sorveglianza ha tenuto conto degli episodi di tosse con inizio fino al 31 dicembre 1994. Tale fase è stata chiamata Stadio I del Progetto "Pertosse". Il periodo compreso tra il 1° gennaio 1995 al 30 novembre 1995 è stato chiamato Stadio II, ed è stato disegnato per esaminare l'efficacia relativa dei vaccini acellulari in condizioni ancora in cieco in un periodo di alta incidenza, a livello nazionale. Nel 1996 le osservazioni sono proseguiti con metodi inalterati, ma in condizioni non cieche. Tale prosecuzione dello studio è stata denominata Stadio III del Progetto "Pertosse" o Studio PROPER.

La struttura generale per la raccolta dei dati e dei campioni biologici nello studio PROPER è stata mantenuta e riorganizzata nel 1996: in particolare, è stata mantenuta la sorveglianza attiva continuativa della maggior parte dei bambini che hanno originariamente ricevuto uno dei vaccini antipertosse acellulari, è stato ricostituito un gruppo di controllo di bambini non vaccinati che sono stati arruolati

nello studio osservazionale, dopo verifica dell'assenza di anticorpi per pertosse. Inoltre, è stata avviata un'ulteriore valutazione della risposta immune cellulo-mediata nei bambini vaccinati con i prodotti acellulari in confronto ai bambini non vaccinati che hanno contratto l'infezione da *B. pertussis* confermata con metodi di laboratorio.

La prosecuzione del Progetto "Pertosse" nello Stadio III ha ricevuto l'approvazione etica del comitato *ad hoc* istituito presso l'ISS. Un "grant" dai National Institutes of Health statunitensi copre circa il 65% delle risorse necessarie alla conduzione dello studio. Il resto del finanziamento è stato richiesto all'ISS nel capitolo dei fondi 1% del 1996 (non ancora disponibili) e alle regioni partecipanti (una regione ha stipulato una convenzione con fondi 1996).

L'obiettivo primario del PROPER è la valutazione dell'efficacia in epoca prescolare (fino ai sei anni di età) della vaccinazione eseguita nel primo anno di vita con i nuovi vaccini antipertosse, che sono ora di largo uso in Italia. Di fatto lo studio PROPER è l'unico studio al mondo in grado di fornire dati scientifici in base ai quali decidere la necessità e i tempi della somministrazione di dosi di richiamo dei due vaccini acellulari antipertosse europei. I risultati del PROPER quindi sono attesi anche a livello internazionale, dato l'acceso dibattito corrente circa i calendari e i vaccini da adottare per la prevenzione della pertosse.

L'attività prevista per il prossimo triennio, fino al 1999, sarà incentrata sulla sorveglianza della pertosse e su valutazioni di immunogenicità e immunità cellulo-mediata a distanza. Inoltre è allo studio la proposta di effettuare una dose di vaccino come richiamo, in epoca prescolare, per i bambini della coorte che a settembre 1998 inizieranno la scuola elementare. Tale offerta di vaccinazione, se eseguita con vaccini omologhi a quelli utilizzati nella sperimentazione iniziale, permetterà la valutazione della reattogenicità alla quarta dose di vaccino.

Progetto

**Valutazione della lettura
dei preparati citologici
cervico-vaginali mediante
analisi automatica
delle immagini
con PAPNET.**

Progetto VALPAP

Responsabile scientifico:
Margherita Branca

E' stato dimostrato che programmi di screening ben organizzati sono efficaci nel ridurre incidenza e mortalità del cervico-carcinoma invasivo. Lo screening è in grado di individuare le lesioni precorritrici del carcinoma cervicale (SIL di basso grado e SIL di alto grado), prima che queste possano evolvere in forme invasive. Componente fondamentale dei programmi di screening è il monitoraggio sistematico dell'accuratezza e riproducibilità diagnostica. La lettura al microscopio è un processo complesso il cui risultato dipende completamente dal giudizio umano. Da un punto di vista tecnico la lettura prevede che i citologi e il supervisore siano specificamente addestrati in centri accreditati e competenti. Va sottolineata l'importanza della formazione continua dei professionisti sanitari: a questo proposito va sottolineata l'importanza dei "test di competenza" periodici (aptitude test), che sono anche suggeriti da norme europee. Test di competenza sperimentati secondo le norme CEE per citotecnici e per anatomopatologi nel campo della citodiagnistica da screening (cervico-vaginale) sono già stati effettuati in numerosi paesi europei e anche in Italia, presso l'Istituto Superiore di Sanità e alcune università italiane (Padova, Torino, Sassari, Napoli), con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Citologia (AIC), della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnistica (SIAPC) e dello European Community Training Project for Cervical Cancer Screening (ECTP/CCS), ora divenuto European Federation of Cytology Societies/Committee of Quality Assurance Training and Education (EFCS/QUATE).

Il carico di lavoro per singolo citologo non dovrebbe superare i 50 vetrini al giorno. Al lettore è richiesta la massima attenzione, soprattutto perché talora le cellule anormali presenti in uno striscio sono relativamente scarse.

Numerosi studi hanno dimostrato come le diagnosi citologiche possano presentare notevoli variazioni e come a volte nei laboratori possa essere elevata la percentuale dei falsi negativi (5-45%). Altri studi hanno dimostrato come la

riproducibilità delle diagnosi tra laboratori diversi presenta a volte indici kappa di concordanza piuttosto bassi.

Il raggiungimento di alti livelli di qualità diagnostica citologica è possibile se vengono sistematicamente adottati programmi di monitoraggio di qualità che tengono sotto controllo le principali cause di errore: a) errore di tecnica di prelievo; b) errore di allestimento del vetrino; c) errore di prima lettura (screening); d) errore di supervisione.

Il controllo di qualità si distingue in "interno" ed "esterno". Il controllo di qualità interno si riferisce a tutte quelle procedure di controllo che si attuano quotidianamente all'interno del laboratorio, come il riesame dei negativi, il confronto, nei casi positivi, delle diagnosi citologiche precedenti dello stesso soggetto, la correlazione cito-istologica e il monitoraggio statistico delle diagnosi per singolo citologo. Il controllo di qualità esterno si basa essenzialmente nella distribuzione di vetrini a più centri e nel confronto delle diagnosi sui medesimi vetrini.

Per quanto riguarda il rescreening dei negativi, la soluzione ottimale sarebbe il loro riesame totale, pratica piuttosto onerosa. A questo proposito è stata suggerita la revisione casuale di una parte dei negativi (10%): tale necessità è piuttosto controversa. Si sostiene che la resa di questo controllo (il numero di vetrini falsi negativi identificati) è molto bassa e che il tempo di lavoro del supervisore è troppo prezioso per impiegarlo in questo modo. Al metodo della revisione del 10% si preferisce attualmente, specialmente in Gran Bretagna, il sistema cosiddetto della "revisione rapida". Tutti i vetrini (con l'aggiunta eventuale di qualche vetrino positivo "seminato", vengono passati in rassegna rapidamente a piccolo ingrandimento (obiettivo 10 X) per un tempo medio di 30 secondi per vetrino da parte di tecnici appositamente addestrati.

Un rescreening totale dei negativi potrebbe essere effettuato in alternativa col sistema automatico PAPNET. Il PAPNET consiste di 2 sottosistemi indipendenti l'uno dal-

l'altro e con funzioni distinte:

1) lo "scanner" localizzato in una stazione centrale di analisi, che seleziona, in ciascun striscio cervicale, 2 set di 64 (128) campi di immagine o "formelle", che vengono poi registrate su nastro digitale.

2) la "review station", situata in un laboratorio di citologia, che viene utilizzata dal citologo per esaminare le formelle in cui lo scanner ha riscontrato la presenza di cellule anormali.

Alcuni autori, tra i quali Rilke, Kish, Slagel, Kharazi e Mango, hanno pubblicato lavori di valutazione della sensibilità e specificità del sistema nel rescreening degli strisci cervico-vaginali.

I vantaggi del rescreening attuato con il supporto del PAPNET possono essere così riassunti: 1) il citologo osserva immagini non più in movimento, ma statiche, con minore probabilità di commettere errori per stanchezza; 2) le cellule anormali, provenienti da varie parti dello striscio, compaiono nelle formelle l'una accanto all'altra; 3) si attua un risparmio di tempo per il rescreening, in quanto in una giornata si possono esaminare un maggior numero di strisci.

Il progetto di ricerca multicentrico VALPAP, in fase di attuazione, ha confermato questi aspetti positivi.

D'altra parte, da alcuni dati preliminari della sperimentazione in corso risulta che il sistema PAPNET può presentare alcuni svantaggi: 1) impossibilità di eseguire la scansione di tutto il preparato quando questo sia strisciato su di un'area molto ampia che supera i limiti previsti dal sistema, o quando esso sia in parte coperto dalle barre; 2) difficoltà di identificazione degli elementi anormali in presenza di abbondante materiale ematico/necrotico che sembra "accecare" il sistema; 3) talora i quadri presentati nelle formelle PAPNET non corrispondono ai quadri maggiormente significativi nel medesimo vetrino; si è notato ad esempio, in alcuni casi, che quadri patognomonici di infezione virale od altro si trovano nelle immediate vicinan-

ze dell'elemento prescelto dall'apparecchio; 4) una certa predilezione per la scelta degli artefatti, in particolare i cosiddetti "cornflake"; 5) selezione preferenziale di campi con molti leucociti e/o istiociti; 6) costi elevati.

Il Progetto VALPAP è uno studio multicentrico promosso e coordinato dall'ISS, con finanziamento 1% del Fondo Sanitario Nazionale. Partecipano al progetto 8 Centri di riferimento di citopatologia, ciascuno fornito di stazione PAPNET: 1) Department of Cytopathology and Cytogenetics, St. Mary Hospital Medical School, London; 2) Servizio di Anatomia, Istologia Patologica e Citodiagnostica, Università di Trieste; 3) Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino; 4) Servizio di Anatomia Patologica e di Citopatologia, Ospedale S. Pietra Ligure, Savona; 5) Servizio di Anatomia Patologica e di Citodiagnostica, Ospedali Riuniti S. Chiara, Pisa; 6) Dipartimento di Medicina Sperimentale, I^a Cattedra di Citopatologia, Università "La Sapienza", Roma; 7) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Unità di Citopatologia cervico-vaginale, Istituto Superiore di Sanità, Roma; 8) Servizio di Anatomia Patologica e di Citopatologia, Università Federico II, Napoli.

Partecipano, inoltre, 20 Laboratori pubblici selezionati in modo casuale e rappresentativi delle varie regioni italiane, sprovvisti di stazione PAPNET: 1) Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica, USL 3, Foggia; 2) Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica, Ospedale "Maggiore della Carità", Novara; 3) Servizio di Anatomia Patologica e di Diagnostica Istocitopatologica, Ospedale "Padre A. Micone", USL 3, Genova; 4) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Regionale Valle d'Aosta, Aosta; 5) Centro Citologico, USL 5, Terni; 6) Centro Prevenzione Tumori, Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri", Roma; 7) Servizio di Colposcopia e Patologia cervico-vaginale, Azienda Sanitaria 10, Camerino (Macerata); 8) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Grande degli Infermi, Viterbo; 9)

Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Sanitaria 9, Sondrio; 10) Servizio di Anatomia Patologica, USL 28, Vimercate (Milano); 11) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale degli Infermi, Rimini; 12) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Civile di Palmanova (Udine); 13) Servizio di Anatomia Patologica, Catania; 14) Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica, Presidio Ospedaliero "Macedonio Melloni", Milano; 15) Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera di Viareggio (Lucca); 16) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Civile S. Maria delle Croci, Ravenna; 17) Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica e Citologia, Azienda USL 28, Cagliari; 18) Servizio di Anatomia Patologica, USL 35, Castellammare di Stabia (Napoli); 19) Servizio di Anatomia Patologica, USL 2 di Gallipoli (Lecce); 20) Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale S. Giovanni e Paolo, USL 11, Venezia.

Gli obiettivi del progetto possono essere così riassunti: 1) valutazione della sensibilità e specificità del sistema PAPNET rispetto alle diagnosi effettuate con screening convenzionale; 2) controllo della capacità del sistema combinato, lettura convenzionale più lettura automatica, di assicurare la riproducibilità diagnostica.

Rispetto a studi precedenti, il Progetto VALPAP mostra le seguenti caratteristiche: a) è multicentrico, comprendente 2 tipologie di laboratori; b) è effettuata la lettura in cieco (rispetto alle notizie cliniche e alla diagnosi originariamente effettuata) dei vetrini al PAPNET e al microscopio; c) prevede la revisione collegiale delle immagini dei preparati "da rivedere", ove esista discrepanza.

E' stata adottata la seguente metodologia:

a) Scelta dei vetrini. Ciascuno degli 8 laboratori di riferimento ha fornito 200 vetrini (170 negativi e 30 positivi) e ciascuno dei 20 laboratori ASL ne ha forniti 75 (60 negativi e 15 positivi). Sono stati così raccolti 1.600 vetrini consecutivi provenienti dagli 8 centri di riferimento e 1.500

vetrini consecutivi provenienti dai 20 laboratori ASL scelti in modo casuale. Il totale dei 3.100 vetrini è stato inviato ad Amsterdam per la scansione.

b) Elaborazione della scheda standardizzata. Per la lettura al PAPNET è stata approntata un'apposita scheda standardizzata in cui sono elencati i motivi per la revisione al microscopio ottico. La lettura al PAPNET e quella al microscopio ottico vanno riportate in codice nella classificazione approntata secondo il sistema Bethesda.

Lo studio si svolge in tre fasi:

1) Fase di addestramento. Ogni laboratorio di riferimento ha letto a rotazione 300 vetrini scelti consecutivamente.

2) Fase di lettura di screening. Ogni laboratorio di riferimento sottopone al PAPNET "in cieco" rispetto alla diagnosi originaria: 200 vetrini propri; 200 vetrini provenienti da un altro laboratorio di riferimento; 375 vetrini provenienti da 5 laboratori ASL, per un totale di 775 vetrini. Ogni vetrino è classificato come "negativo" o "da rivedere". Per ogni vetrino classificato "da rivedere" vengono specificati i motivi di tale decisione secondo le classificazioni riportate nella scheda di risposta. Viene richiesta una diagnosi provvisoria al sistema PAPNET per i vetrini "da rivedere" prima di passare all'esame microscopico. Sia la diagnosi provvisoria che quella al microscopio sono classificate in base alle categorie diagnostiche della scheda.

3) Seconda diagnosi al microscopio. Tutti i preparati, tranne i casi "negativi" alla diagnosi originale e al PAPNET e i casi "da rivedere" non positivi per SIL sia alla diagnosi originaria sia alla diagnosi del laboratorio partecipante, verranno rivisti da un citopatologo degli 8 centri di riferimento, "in cieco" rispetto alla diagnosi iniziale e alla diagnosi del laboratorio partecipante. In caso di discordanza tra le diagnosi, il preparato verrà rivisto indipendentemente da un secondo citopatologo e quindi i 3 citopatologi cercheranno di raggiungere una diagnosi di consenso.

Alla fine dello studio verranno effettuate analisi statistiche, al fine di valutare sensibilità e specificità della lettura dei preparati citologici cervico-vaginali mediante analisi semiautomatica delle immagini con PAPNET in rapporto alla lettura convenzionale al microscopio.

In conclusione, in un laboratorio di citopatologia è indispensabile l'adozione di sistemi di controllo di qualità intra- e interlaboratorio.

Va sottolineato come l'utilizzo attuale del sistema PAPNET per la revisione dei negativi e quindi come metodica di controllo di qualità è possibile a due condizioni: conoscenza approfondita e grande esperienza citopatologica del lettore al microscopio ottico; b) esperienza e confidenza di lettura al PAPNET, raggiungibile solo con un periodo di addestramento al video di almeno 300-500 campioni.

La sperimentazione proposta approfondirà e chiarirà, nel suo prosieguo, altri aspetti dell'utilizzo del sistema PAPNET (ad esempio l'utilizzo in prima istanza come screening primario).

ALLEGATO 1.
Elenco delle pubblicazioni 1995

*Le pubblicazioni, in ordine alfabetico per autori,
sono suddivise per sottoprogetti
nell'ambito dei Progetti d'Istituto cui afferiscono.*

**Progetto:
Ambiente**

Sottoprogetto 1: Antiparassitari e sostanze pericolose

Binetti, R. (1995). 3. Hazard identification. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. 5th Edition. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft. Vol. 88, p. 182-200.

Camoni, I. (1995). Il problema sanitario dei residui di fitofarmaci negli alimenti. In: *I residui dei prodotti fitosanitari negli ortofrutticoli*. Atti del convegno nazionale. Arezzo, 24-25 novembre 1994. p. 146-149.

Camoni, I., Di Muccio, A., Fabbrini, R. (1995). Assessment of pesticide residue intake in Italy from survey data (1980-1991). In: *Aspects on environmental toxicology*. 33rd International congress on forensic (TIAFT) and 1st on environmental toxicology (Gretox '95). Thessaloniki (Greece), August 27-31, 1995. V.P. Kotsaki Kovatsi, A.J. Vagliadou (Eds). p. 140-144.

Carere, A., Crebelli, R., Zijno, A., Marcon, F., Leopardi, P., Mosesso, P., Palitti, F., Mantovani, A., Macrì, C., Ricciardi, C., Stazi, A.V., Traina, E., Urbani, E., Ade, P., Fazzi, P. (1995). Valutazione della genotossicità, dell'embriotossicità e della tossicità riproduttiva di pesticidi selezionati. In: *Prevenzione e controllo dei fattori di malattia*. Follonica, 14-16 dicembre 1994. G. Bronzetti, M. Cini, E. Chiesara (Eds). FATMA, Sottoprogetto n. 2, Ambiente e salute. p. 13-20.

Conte, E., Imbroglini, G., Bertolini, E., Camoni, I. (1995). Presence of sprout inhibitor residues in potatoes in relation to application techniques. *J. Agric. Food Chem.*, 43: 2985-2987.

Di Muccio, A. (1995). Pesticides. Determination of residues. In: *Encyclopedia of analytical science*. London, Academic Press. p. 3782-3792.

Di Muccio, A., Camoni, I., Ventriglia, M., Attard Barbini, D., Mauro, M., Pelosi, P., Generali, T., Ausili, A., Girolimetti, S. (1995). Simplified clean-up for the determination of benzimidazolic fungicides by high-performance liquid chromatography with UV detection. *J. Chromatogr. A*, 697: 145-152.

Di Muccio, A., Mauro, M., Attard Barbini, D., Dommarco, R., Girolimetti, S., De Merulis, G., Generali, T., Pelosi, P., Ventriglia, M., Sernicola, L. (1995). Indagine sui livelli di residui del fungicida imazalil su agrumi. *Boll. Chim. Igien.*, 46 (1): 9-16.

Giordano, R., Ciaralli, L., Ciprotti, M., Camoni, I., Costantini, S. (1995). Applicability of high-performance ion chromatography (HPIC) to the determination of fosetyl-aluminum in commercial formulations. *Microchem. J.*, **52**: 68-76.

Marconi, A., Binetti, R., Di Prospero, P. (1995). Le fibre vetrose artificiali: rassegna delle più recenti evidenze scientifiche. *G. Igien. Ind.*, **20** (2): 7-16.

Settimi, L., Ronco, G., Cavone, D., Merlo, F., Musti, M., Comba, P. (1995). Agricoltura. In: *Mortalità per professioni in Italia negli anni '80*. Ministero della Sanità; Regione Piemonte - Progetto ReSò; ISPESL Regioni Italiane - Progetto S.I.PRE. (Quaderni ISPESL). p. 97-104.

Rapporti tecnici:

Alessio, L., Crippa, M., Lucchini, R., Binetti, R., Roi, R. (1995). *Data profiles for selected chemicals series. 1. Inorganic mercury compounds. 2. Organic mercury compounds*. Joint Research Centre of the European Commission. Brussels, Luxembourg, ECSC-EC-EAEC. (EUR 16248 EN). 134 p.

Di Muccio, A., Attard Barbini, D., De Merulis, G., Vergori, L., Girolimetti, S., Sernicola, L., Dommarco, R. (1995). *Rapporto sulle revisioni di analisi per residui di antiparassitari: 1988-1995*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/37). 117 p.

Flusso informativo sugli antiparassitari agricoli. (1995). Corso tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-30 settembre 1994. A cura di G. Petrelli, F. Pace. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/11). 89 p.

Petrelli, G., Siepi, G. (1995). L'archivio degli antiparassitari agricoli e flusso informativo. In: *Flusso informativo sugli antiparassitari agricoli*. Corso tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-30 settembre 1994. A cura di G. Petrelli, F. Pace. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/11). p. 3-8.

Sottoprogetto 2: Bioelementi ed ambiente

Alimonti, A., Petrucci, F., Santucci, B., Crisau, A., Caroli, S. (1995). Determination of chromium and nickel in human blood by means of inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, **306**: 35-41.

Ballanti, P., Martin Wedard, B., Mazzaferro, S., Coen, G., Costantini, S., Giordano, R., Bonucci, E. (1995). Comparison between aluminon and solochrome azurine techniques for the histochemical detection of aluminium in bone of patients with chronic renal failure. *Ital. J. Mineral Electrolyte Metab.*, **9**: 47-51.

Caroli, S. (1995). Element speciation: challenges and prospects. *Microchem. J.*, **51**: 64-72.

Caroli, S., Coni, E., Violante, N., Petrucci, F., Caimi, S. (1995). Alcuni aspetti del trattamento di materiale biologico prima della determinazione di elementi in traccia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 219-224.

Coni, E., Bocca, A., Ianni, D., Caroli, S. (1995). Preliminary evaluation of the factors influencing the trace element content of milk and dairy products. *Food Chem.*, **52**: 123-130.

Costantini, S., Mazzaferro, S., Pasquali, M., Ballanti, P., Bonucci, E., Chicca, S., De Meo, S., Perruzza, I., Sardella, D., Taggi, F., Coen, G. (1995). Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **10**: 52-58.

Dominici, C., Petrucci, F., Alimonti, A., La Torre, F., Cifani, C., Caroli, S. (1995). Composti antitumorali a base di platino: applicazioni biomediche e aspetti terapeutici. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 289-294.

Elementi in traccia: salute e ambiente. (1995). A cura di S. Caroli, G. Morisi, G. Santaroni. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 217-300.

Giordano, R., Ciaralli, L., Beccaloni, E., Ciprotti, M., Costantini, S. (1995). Presence of major and trace metals in Antarctic sediments: preliminary results. In: *Heavy metals in the environment*. International conference. R.D. Wilken, U. Förstner, A. Knöchel (Eds). Hamburg, September 1995. Vol. 1, p. 133-136.

Giordano, R., Ciaralli, L., Ciprotti, M., Camoni, I., Costantini, S. (1995). Applicability of high-performance ion chromatography (HPIC) to the determination of fosetyl-aluminium in commercial formulations. *Microchem. J.*, **52**: 68-76.

Menditto, A., Chiodo, F., Giampaoli, S., The DiSCo Project Research Group, Morisi, G. (1995). Association of serum selenium with selected cardiovascular risk factors. *Microchem. J.*, **51**: 170-180.

Morazzoni, F., Canevali, C., Moschetti, I., Todeschini, R., Caroli, S., Alimonti, A., Petrucci, F., Ravasi, G., Bedini, A.V., Milani, F., Palazzi, M., Villa, S., Giudice, G. (1995). Determination of platinum in plasma of patients affected by inoperable lung carcinoma treated with radiotherapy and concurrent low-dose continuous infusion of *cis*-dichlorodiammine platinum(II). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **35**: 529-532.

Morisi, G., Patriarca, M., Menditto, A. (1995). Controllo di qualità per gli elementi in traccia in medicina occupazionale ed ambientale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 245-254.

Patriarca, M., Lyon, T.D.B., McGaw, B., Reid, M., Fell, G.S. (1995). Assessment of nickel metabolism in humans, using stable isotopes and ICP-MS. In: *Recent advances in plasma source mass spectrometry*. G. Holland (Ed.). Exeter (UK), BPC Wheatons. p. 224-234.

Petrucci, F., Caimi, S., Mura, G., Caroli, S. (1995). Artemia as a bioindicator of environmental contamination by trace elements. *Microchem. J.*, **51**: 181-186.

Tebano, M.T., Carlini, P., Loizzo, A., Luzi, M., Petrucci, F., Alimonti, A., Caroli, S. (1995). Clinical pharmacokinetics of cumulative very high dose of cisplatin in chemotherapy resistant solid tumors. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (3): 351-357.

Rapporti tecnici:

Baldini, M., Stacchini, P. (1995). *Mercury in food*. Strasbourg, Council of Europe Publishing. 15 p.

Sottoprogetto 3: Fibre e polveri minerali

Diociaiuti, M., Falchi, M., Paoletti, L. (1995). Electron energy loss spectroscopy study of iron deposition in human alveolar macrophages: ferritin or hemosiderin? *Microsc. Microanal. Microstruct.*, **6**: 33-40.

Pollice, L., Molinini, R., Paoletti, L., Batisti, D., Caruso, G., Di Nunno, C., Gentile, A. (1995). Riscontro di fibre di asbesto in tessuti extrapulmonari. In: *12° Convegno "Patologia da tossici ambientali e occupazionali"*. Ancona, 18 settembre 1995. Ancona, Università degli Studi. 4 p.

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

Aquilina, G., Hess, P., Fiumicino, S., Ceccotti, S., Bignami, M. (1995). A mutator phenotype characterizes one of two complementation groups in human cells tolerant to methylation damage. *Cancer Res.*, **55**: 2569-2575.

Assessing and managing health risks from drinking water contamination: approaches and applications. (1995). Proceedings of an international symposium. Rome (Italy), 13-17 September 1994. E.G. Reichard, G.A. Zapponi (Eds). Wallingford (Oxfordshire, UK), IAHS (International Association of Hydrological Sciences), Institute of Hydrology. (IAHS Publication; 233). 339 p.

Basic-Zaninovic, T., Meschini, R., Calcagnile, A.S., Palombo, F., D'Errico, M., Proietti-De Sanctis, L., Dogliotti, E. (1995). Strand bias of UV-induced mutations is a transcriptionally active gene in human cells. *Mol. Carcinogen.*, **14**: 214-225.

Benigni, R. (1995). The bone marrow micronucleus assay: relationships with *in vitro* mutagenicity and rodent carcinogenicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, **45**: 101-111.

Benigni, R. (1995). Predicting chemical carcinogenesis in rodents: the state of the art in light of a comparative exercise. *Mutat. Res.*, **334**: 103-113.

Benigni, R., Andreoli, C., Cotta-Ramusino, M., Giorgi, F., Gallo, G. (1995). The electronic properties of carcinogens, and their role in SAR studies of noncongeneric chemicals. *Toxicol. Model.*, **1**: 157-167.

Benigni, R., Andreoli, C., Giuliani, A. (1995). Relationships among *in vitro* mutagenicity assays: quantitative versus qualitative test results. *Environ. Mol. Mutagen.*, **26**: 155-162.

Benigni, R., Cotta-Ramusino, M., Giorgi, F., Gallo, G. (1995). Molecular similarity matrices and quantitative structure-activity relationships: a case study with methodological implications. *J. Med. Chem.*, **38**: 629-635.

Ciotta, C., Dogliotti, E., Bignami, M. (1995). Mutation analysis in two newly identified rat p53 pseudogenes. *Mutagenesis*, **10**: 123-128.

Concern for Europe's tomorrow: health and the environment in the WHO European Region. (1995). G.A. Zapponi (Contributor). WHO European Centre for Environment and Health. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 537 p.

Crebelli, R., Andreoli, C., Carere, A., Conti, L., Crochi, B., Cotta-Ramusino, M., Benigni, R. (1995). Toxicology of halogenated aliphatic hydrocarbons: structural and molecular determinants for the disturbance of chromosome segregation and the induction of lipid peroxidation. *Chem.-Biol. Interact.*, **98**: 113-129.

Crebelli, R., Fuselli, S., Turrio Baldassarri, L., Ziemacki, G., Carere, A., Benigni, R. (1995). Genotoxicity of urban air particulate matter: correlations between mutagenicity data, airborne micropollutants, and meteorological parameters. *Int. J. Environ. Health Res.*, **5**: 19-34.

Dogliotti, E., Bignami, M. (1995). Difetti nella riparazione del DNA nella eziopatogenesi del cancro. *Boll. Soc. Ital. Ric. Radiaz. (SIRR)*, **3**: 4-9.

Fuselli, S., Attias, L., Viviano, G., Zapponi, G.A. (1995). Concentrazioni di benzene in aria: considerazioni preliminari sugli scenari di esposizione e rischio. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A. Frigerio (Ed.). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 45-56.

Fuselli, S., Benigni, R., Conti, L., Carere, A., Crebelli, R. (1995). Volatile organic compounds (VOCs) and air mutagenicity: results of one year monitoring at an urban site. *Int. J. Environ. Health Res.*, **5**: 123-132.

Zapponi, G.A., Attias, L., Marcello, I. (1995). Dose-response analysis and effect assessment under uncertainty. In: *Assessing and managing health risks from drinking water contamination: approaches and applications*. Proceedings of an International symposium. Rome (Italy), 13-17 September 1994. E. Reichard, G.A. Zapponi (Eds). Wallingford (Oxfordshire, UK), IAHS (International Association of Hydrological Sciences), Institute of Hydrology. (IAHS Publication; 233). p. 175-186.

Sottoprogetto 5: Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico

Ade, P., Guastadisegni, C., Testai, E., Vittozzi, L. (1995). Multiple activation of chloroform in kidney microsomes from male and female DBA/2J mice. *J. Biochem. Toxicol.*, **9** (6): 289-295.

Baroncelli, S., Karrer, D., Turillazzi, P.G. (1995). Oral bis(*tri-n*-butyltin) oxide in pregnant mice. I. Potential influence of maternal behavior on postnatal mortality. *J. Toxicol. Environ. Health*, **46**: 335-367.

Fabrizi, L., D'Agostino, G., Testai, E., Vittozzi, L. (1995). Ruolo delle differenti isoforme del P450 nel metabolismo del diazinon. In: *Atti del II Convegno "Progetto finalizzato prevenzione e controllo dei fattori di malattia (FATMA)"*. Follonica (GR), 14-16 dicembre 1994. G. Bronzetti, M. Cini, E. Chiesara (Eds). Consiglio Nazionale delle Ricerche. Pisa, Poligrafico CNR. p. 411-430.

Gallo, D., Merendino, A., Keizer, J., Vittozzi, L. (1995). Acute toxicity of two carbamates to the guppy (*Poecilia reticulata*) and the zebrafish (*Brachidano rerio*). *Sci. Total Environ.*, **171** (1/3): 131-136.

Guastadisegni, C., Ade, P., Vittozzi, L. (1995). Modulation of chloroform metabolism in freshly isolated rat hepatocytes. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **14**: 71-73.

Karrer, D., Baroncelli, S., Turillazzi, P.G. (1995). Oral bis(*tri-n*-butyltin) oxide (TBTO) in pregnant mice. II. Alterations in haematological parameters. *J. Toxicol. Environ. Health*, **46**: 369-377.

Keizer, J., D'Agostino, G., Nagel, R., Volpe, T., Gnemi, P., Vittozzi, L. (1995). Enzymological differences of AChE and diazinon hepatic metabolism. Correlation of *in vitro* data with the selective toxicity of diazinon to fish species. *Sci. Total Environ.*, **171** (1/3): 213-220.

Macrì, A., Mantovani, A. (1995). The safety evaluation of residues of veterinary drugs in farm animal tissues and products. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **14** (2): 119-129.

Mantovani, A., Macrì, C., Ricciardi, C., Stazi, A.V. (1995). Histological alterations in gestational day 13 rat embryos from albendazole-treated dams. *Congen. Anomalies*, **35**: 25-36.

Mantovani, A., Ricciardi, C., Stazi, A.V., Macrì, C. (1995). Effects observed on gestational day 13 in rat embryos exposed to albendazole. *Reprod. Toxicol.*, **9** (3): 265-273.

Mantovani, A., Stazi, A.V., Ricciardi, C., Macrì, C., Zapponi, G.A. (1995). Early indicators of developmental toxicity. In: *Assessing and managing health risks from drinking water contamination: approaches and applications*. Proceedings of an International symposium. Rome (Italy), 13-17 September 1994. E. Reichard, G.A. Zapponi (Eds). Wallingford (Oxfordshire, UK), IAHS (International Association of Hydrological Sciences), Institute of Hydrology. (IAHS Publication; 233). p. 187-193.

Testai, E., Di Marzio, S., Di Domenico, A., Piccardi, A., Vitozzi, L. (1995). An *in vitro* investigation on the reductive metabolism of chloroform. *Arch. Toxicol.*, **70**: 83-88.

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

Balls, M., Blaauboer, B.J., Fentem, J.H., Bruner, L., Combes, R.D., Ekwall, B., Fielder, R.J., Guillouzo, A., Lewis, R.W., Lovell, D.P., Reinhardt, C.A., Repetto, G., Sladowski, D., Spielmann, H., Zucco, F. (1995). Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. *ATLA*, **23**: 129-147.

Sottoprogetto 7: Ecotossicità e destino ambientale

Berlincioni, M., Croce, G., Ferri, F., Iacovella, N., La Rocca, C., Lolini, M., Megli, A., Pupp, M., Rizzi, L., Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A. (1995). Priority organic microcontaminants in selected environmental and food matrices. *Fresenius Environ. Bull.*, **4**: 169-174.

Bonadonna, L., Di Girolamo, L., Liberti, R. (1995). Studio preliminare sulle acque e sui sedimenti del fiume Arrone (Roma): aspetti microbiologici. *Acqua Aria*, **3**: 315-318.

Bruno, M., Congestri, R., D'Archino, R., Mengarelli, C., Caroppo, C., Benedettini, G., Marchiori, E. (1995). Ecologia di *Dinophysis caudata* lungo le coste del Lazio. *Ambiente, Risorse, Salute*, **4** (36): 26-32.

Bruno, M., Pierdominici, E., Ioppolo, A., Serse, A.P., Iela, M.T., Sechi, N. (1995). Fattore neurotossico associato ad una fioritura di Cianofice nel mare Mediterraneo. *Biologia Oggi*, **9** (2): 87-92.

Dal Cero, C., Di Carlo, M., Bonadonna, L., Liberti, R., Volterra, L. (1995). Andamento storico delle trasformazioni dei sedimenti marini del nord Adriatico in corrispondenza di corpi fluviali. *Inquinamento*, **2**: 70-76.

Di Domenico, A. (1995). Detection and evaluation of PCDDs and PCDFs in Italian soils. In: *Kriterien zur Beurteilung organischer Bodenkontaminationen: Dioxine (PCDD/F) und Phthalate*. G. Kreysa, J. Wiesner (Eds). Deutsche Gesellschaft für Chemisches Apparatewesen, Chemische Technik und Biotechnologie. Frankfurt am Main, DECHEMA. p. 105-132.

Di Domenico, A. (1995). Studio per la valutazione dell'impatto ambientale e del rischio per l'uomo associati ai microinquinanti con alta tossicità (PCDD, PCDF, PCB, IPA, ecc.) emessi da attività produttive e non, nell'ambiente di vita e di lavoro, nonché della loro mobilità suolo-pianta e del bioaccumulo in tessuti vegetali. In: *Atti del Convegno su "Aspetti igienico-sanitari associati alla presenza di microinquinanti organici non normati (IPA e Nitro-IPA, PCB, PCDD, PCDF)*". Firenze, Dipartimento di Sicurezza Sociale, Regione Toscana - Giunta Regionale. p. 5-85.

Di Domenico, A., Lupi, C., De Felip, E., Ferri, F., Iacovella, N., Miniero, R., Scotto di Tella, E., Tafani, P., Turrio Baldassarri, L., Volpi, F. (1995). Clusters of kin analytes: detection thresholds of individual components and representativeness of cumulative results. In: *Organohalogen compounds. Dioxin '95. 15th International symposium on chlorinated dioxins and related compounds*. Edmonton (Canada), August 21-25, 1995. D. Bolt, R. Clement, H. Fielder, B. Harrison, S. Ramamoorthy, E. Reiner (Eds). Vol. 23, p. 165-170.

Dioxine und Phthalate im Boden: eine kritische und vergleichende Bewertung. (Dioxins and phthalates in soil: a critical and comparative assessment). (1995). Compiled by W. Klein, W. Körbel, G.H.M. Krause, J. Wiesner. Frankfurt am Main, DECHEMA. 24 p.

[Per l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato: A. Di Domenico].

Gallo, D., Merendino, A., Keizer, J., Vittozzi, L. (1995). Acute toxicity of two carbamates to the guppy (*Poecilia reticulata*) and the zebrafish (*Brachidanio rerio*). *Sci. Total Environ.*, **171** (1/3): 131-136.

Keizer, J., D'Agostino, G., Nagel, R., Volpe, T., Gnemi, P., Vittozzi, L. (1995). Enzymological differences of AChE and diazinon hepatic metabolism: correlation of *in vitro* data with the selective toxicity of diazinon to fish species. *Sci. Total Environ.*, **171**: 213-220.

Migliore, L., Brambilla, G., Cozzolino, S., Gaudio, L. (1995). Effects on plants of sulphadimetoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum* and *Zea mais*). *Agric. Ecosyst. Environ.*, **52**: 103-110.

Rodriguez, F., Berlincioni, M., Ferri, F., Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A. (1995). Presenza di microinquinanti non normati in ambiente urbano. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A. Frigerio (Ed.). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 13D-31D.

Turrio Baldassarri, L., Bocca, A., Di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N., La Rocca, C. (1995). PCB contamination in samples from the Italian diet, dairy products, and agricultural soil. *Microchem. J.*, **51**: 191-197.

Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A., Iacovella, N., La Rocca, C., Mediati, M.G., Rodriguez, F. (1995). PCB congener profile and contamination levels of Italian national and regional diets. In: *Organohalogen compounds. Dioxin '95. 15th International symposium on chlorinated dioxins and related compounds*. Edmonton (Canada), August 21-25, 1995. D. Bolt, R. Clement, H. Fielder, B. Harrison, S. Ramamoorthy, E. Reiner (Eds). Vol. **26**, p. 121-124.

Volterra, L. (1995). Comments on some health and ecotoxicological features of Adriatic mucilages. *Sci. Total Environ.*, **165**: 225-228.

Volterra, L. (1995). Disinfezione. Conseguenze e possibili alternative. *Quaderni di Tecniche di Protezione Ambientale*, 153-169.

Volterra, L. (1995). Problemi connessi con le alghe rilevabili nelle acque potabili. In: *Acque potabili. I problemi microbiologici esistenti*. A cura di G. Pollicino. Bologna, Pitagora Editrice. (Quaderni di tecniche di protezione ambientali - Protezione delle acque sotterranee). Vol. **44**, p. 171-175.

Rapporti tecnici:

Di Domenico, A., La Rocca, C., Rodriguez, F., Conti, L., Crebelli, R., Crochi, B., Ferri, F., Iacovella, N., Turrio Baldassarri, L., Ziemacki, G. (1995). *Ecotossicologia ed effetti biologici di inquinanti inorganici ed organici nel sistema lagunare veneziano. Caratterizzazione dei microinquinanti chimici a maggiore potenziale mutageno nei mitili e nel loro habitat*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/3). 59 p.

Gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità "Esposizione della popolazione italiana ad idrocarburi policiclici aromatici in aria". (1995). *Metodo per la determinazione di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in aria*. A cura di E. Menichini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/9). 19 p.

Sottoprogetto 8: Processi atmosferici e qualità dell'aria

Assennato, G., Colacci, A., Comba, P., Di Iorio, A., Grilli, S., Lagorio, S., Romizi, R. (1995). *Inquinamento atmosferico urbano e rischio cancerogeno*. Roma, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. 52 p.

Berlincioni, M., Croce, G., Ferri, F., Iacovella, N., La Rocca, C., Lolini, M., Megli, A., Pupp, M., Rizzi, L., Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A. (1995). Priority organic microcontaminants in selected environmental and food matrices. *Fresenius Environ. Bull.*, **4**: 169-174.

Bertolaccini, M.A., Falleni, F., Izzo, P. (1995). La calibrazione degli analizzatori automatici di ossidi di azoto nell'aria ambiente. *Inquinamento*, **37** (3): 72-77.

Carere, A., Antoccia, A., Crebelli, R., Degrassi, F., Fiore, M., Iavarone, I., Isacchi, G., Lagorio, S., Leopardi, P., Marcon, F., Palitti, F., Tanzarella, C., Zijno, A. (1995). Genetic effects of petroleum fuels: cytogenetic monitoring of gasoline station attendants. *Mutat. Res.*, **332**: 17-26.

Carere, A., Antoccia, A., Crebelli, R., Di Chiara, D., Fuselli, S., Iavarone, I., Isacchi, G., Lagorio, S., Leopardi, P., Marcon, F., Menditto, A., Tanzarella, C., Zijno, A. (1995). Esposizione a benzene ed effetti genotossici tra gli addetti all'erogazione di carburanti. *Epidemiol. Prev.*, **19**: 105-119.

Crebelli, R. (1995). Benzene exposure and early biomarkers of genotoxicity among gasoline station attendants. In: *Monitoring of exposure to genotoxic substances*. Proceedings of the workshop. Sasnowiec (Poland), October 27-28, 1994. D. Mielzynska (Ed.). p. 53-61.

Crebelli, R., Conti, L., Crochi, B., Carere, A., Bertoli, C., Del Giacomo, N. (1995). The effect of fuel composition on the mutagenicity of diesel engine exhaust. *Mutat. Res.*, **346**: 167-172.

Crebelli, R., Fuselli, S., Turrio Baldassarri, L., Ziemacki, G., Carere, A., Benigni, R. (1995). Genotoxicity of urban air particulate matter: correlations between mutagenicity data, airborne micropollutants, and meteorological parameters. *Int. J. Environ. Health Res.*, **5**: 19-34.

Fuselli, S. (1995). Benzene concentration in ambient and in indoor air. *Adv. Occup. Med. Rehabil.*, **1** (2): 9-17.

Fuselli, S., Benigni, R., Conti, L., Carere, A., Crebelli, R. (1995). Volatile organic compounds (VOCs) and air mutagenicity: results of one year monitoring at an urban site. *Int. J. Environ. Health Res.*, **5**: 123-132.

Fuselli, S., Viviano, G., Zapponi, G. (1995). Possibilità di mitigazione dell'esposizione umana inalatoria ad inquinanti pericolosi in area urbana. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A cura di A. Frigerio. Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche (GSISR). p. 45D-56D.

Lagorio, S., Forastiere, F., Rapiti, E., Di Pietro, A., Costa, G. (1995). Attività economiche e professioni ad elevato rischio di mortalità per tumore polmonare a Torino (1981-89) e in Italia (1981-82). *Med. Lav.*, **86** (4): 309-324.

Lagorio, S., Nilsson, R., Tagesson, C., Axelson, O. (1995). Excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine as a biological marker of benzene-induced oxidative DNA damage. *Adv. Occup. Med. Rehabil.*, **1** (2): 231-242.

Marconi, A. (1995). The implementation of the operation and maintenance programme for management of asbestos-containing materials: assessment of effectiveness in a large office building. In: *Healthy buildings '95. An international conference on healthy buildings in mild climate*. Proceedings. Milano, September 10-14, 1995. M. Maroni (Ed.). University of Milano and International Centre for Pesticide Safety. Vol. 1, p. 573-578.

Marconi, A., Binetti, R., Di Prospero, P. (1995). Le fibre vetrose artificiali: rassegna delle più recenti evidenze scientifiche. *G. Igien. Ind.*, **20** (2): 7-16.

Marconi, A., Camilucci, L., Fanizza, C., Tomasino, A., Taggi, F., Antonelli, A. (1995). Confronto tra microscopia ottica e microscopia elettronica a scansione per la determinazione delle fibre di amianto aerodisperse in ambienti interni: estensione dello studio. In: *Atti del 14° Congresso nazionale dell'AIDII*. A cura di D. Cottica, V. Prodi, M. Imbriani. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa). p. 119-123.

Menichini, E., Monfredini, F. (1995). A field comparison of "total suspended particles" and "PM₁₀" air samplers in collecting polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **61**: 299-307.

Mura, M.C., Fuselli, S., Garcia Miguel, J.A., Soggiu, M.E., Valero, F. (1995). Stochastic approach to study the atmospheric pollutants in the urban area of Rome. *Sci. Total Environ.*, **171**: 151-154.

Mura, M.C., Fuselli, S., Garcia Miguel, J.A., Valero, F. (1995). Benzene, monossido di carbonio ed ozono nell'atmosfera di una area di Roma-est. Relazioni statistiche in uno studio preliminare. *Boll. Geofis.*, **18** (3): 39-46.

Mura, M.C., Jiménez, J.L., Muñoz, P., Gonzales, J. (1995). Daily surface ozone maximum concentrations at Tailarte, Canary Islands. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (3): 363-367.

Paoletti, L., Diociaiuti, M., Gianfagna, A., Baldo, G. (1995). Metallic oxide microphases in fly ashes: an ultrastructural investigation. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, **61**: 195-206.

Rodriguez, F., Berlincioni, M., Ferri, F., Turrio Baldassarri, L., Di Domenico, A. (1995). Presenza di microinquinanti non normati in ambiente urbano. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A cura di A. Frigerio. Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche (GSISR). p 13D-31D.

Scaccia, M., Campanella, L., Marconi, A., D'Innocenzio, F. (1995). Determinazione di metalli tossici in specifiche frazioni dimensionali delle particelle aerodisperse in ambienti interni. In: *Atti del 14° Congresso nazionale dell'AIDII*. A cura di D. Cottica, V. Prodi, M. Imbriani. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di Medicina del Lavoro e Medicina Riabilitativa). p. 214-217.

Seniori Costantini, A., Borgia, P., Lagorio, S., Vineis, P. (1995). Effetti cancerogeni associati all'esposizione a gas di scarico di veicoli a motore. *Epidemiol. Prev.*, **19**: 40-46.

Rapporti tecnici:

Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale. (1995). *Raccolta dei pareri espressi dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale nel 1994*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Relazioni, 95/2). 100 p.

Gruppo di Lavoro Istituto Superiore di Sanità “Esposizione della popolazione italiana ad idrocarburi policiclici aromatici in aria”. (1995). *Metodo per la determinazione di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in aria.* A cura di E. Menichini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/9). 19 p.

Menichini, E., Cecinato, A., Chiavarini, S., Corradetti, E., Cremisini, C., Croce, G., Fuselli, S., La Rocca, C., Martines, C., Monfredini, F., Pala, M., Viviano, G. (1995). *La determinazione degli idrocarburi policiclici aromatici nelle emissioni atmosferiche da inceneritori: risultati di uno studio collaborativo nazionale.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/19). 64 p.

Sottoprogetto 9: Qualità dell'acqua

Aulicino, F.A. (1995). Biofilm e biofouling nelle reti idriche. In: *Acque potabili. I problemi microbiologici emergenti.* Bologna, Pitagora Editrice. (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). p. 137-152.

Aulicino, F.A. (1995). La presenza ed il significato degli attinomiceti, funghi e lieviti nelle acque potabili. In: *Acque potabili. I problemi microbiologici emergenti.* Bologna, Pitagora Editrice. (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). p. 33-40.

Aulicino, F.A. (1995). La ricrescita batterica in reti idriche e biocorrosione. In: *Acque destinate al consumo umano.* A cura di A. Frigerio. Milano, GSISR. p. 42C-48C.

Aulicino, F.A. (1995). Virus e batteriofagi nelle acque potabili: significato e metodi di rilevamento. In: *Acque potabili. I problemi microbiologici emergenti.* Bologna, Pitagora Editrice. (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). p. 41-66.

Aulicino, F.A., Mastrantonio, A., Orsini, P. (1995). La qualità virologica delle acque reflue e la contaminazione dei corpi idrici. In: *Acque reflue e fanghi di depurazione.* A cura di A. Frigerio. Milano, GSISR. p. 38B-46B.

Barbieri, C., Barbieri, L., Bottoni, P., Cornia, F., Del Carlo, G., Fogliani, G., Forti, S., Funari, E., Romano, V., Santini, C., Tacconi, E., Zapponi, G., Zavatti, A. (1995). Prove sperimentali su campo della diffusione nel suolo di alaclor e simazina. *Inquinamento*, 37 (4): 54-58.

Catena, G., Catalano, M., Pasquini, V. (1995). Il leccio di Sermoneta. *Monti e Boschi*, (1): 11-16.

Catena, G., Dal Cero, C., Di Carlo, M., Mancini, L., Volterra, L. (1995). Il fiume Volturro. L'evoluzione del fiume attraverso l'aerofotogrammetria. *Inquinamento*, (1): 63-67.

Funari, E. (1995). Human health implications associated with the presence of pesticides in drinking water. In: *Pesticide risk in groundwater*. M. Vighi, E. Funari (Eds). Boca Raton, CRC Lewis Publishers. Chapter 5, p. 121-130.

Funari, E., Donati, L., Sandroni, D., Vighi, M. (1995). Pesticide levels in groundwater: value and limitations of monitoring. In: *Pesticide risk in groundwater*. M. Vighi, E. Funari (Eds). Boca Raton, CRC Lewis Publishers. Chapter 1, p. 3-44.

Muscillo, M. (1995). Opportunità della identificazione dei virus enterici per una corretta interpretazione sanitaria. In: *Acque potabili. I problemi microbiologici emergenti. Parte II*. A cura di A. Zavatti. Bologna, Pitagora Editrice. (Quaderni di tecniche di protezione ambientale). Vol. 44, p. 67-89.

Muscillo, M., La Rosa, G., Aulicino, F.A., Orsini, P., Bellucci, C., Micarelli, R. (1995). Comparison of cDNA probe hybridizations and RT-PCR detection methods for the identification and differentiation of enteroviruses isolated from sea water samples. *Water Res.*, 2 (3): 1309-1316.

Santarsiero, A., Veschetti, E., Ottaviani, M. (1995). Heavy metals in wastewater. In: *Heavy metals in the environment*. Hamburg, September 1995. R.D. Wilken, U. Forstner, A. Knochel (Eds). Edinburgh, CEP Consultants. Vol. 1, p. 340-342.

Vighi, M., Funari, E. (1995). Conclusions. In: *Pesticide risk in groundwater*. M. Vighi, E. Funari (Eds). Boca Raton, CRC Lewis Publishers. Chapter 12, p. 259-266.

Zaghi, C., Bottone, P., Funari, E. (1995). Fitofarmaci: la valutazione del rischio ambientale e l'evoluzione della normativa. *Inquinamento*, 37 (3): 78-83.

Rapporti tecnici:

Funari, E. (1995). *Stato di qualità delle acque potabili in Italia in relazione alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e alla normativa comunitaria e nazionale*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/24). 76 p.

Sottoprogetto 10: Qualità del suolo e rifiuti

Boni, M.R., Gucci, P.B.M., Misiti, A., Musmeci, L. (1995). Composting behaviour of plastic polymers defined biodegradable. In: *Proceedings of the III International congress on energy, environment and technological innovation*. Caracas (Venezuela), November 5-11, 1995. Universidad Central de Venezuela, Università di Roma "La Sapienza". p. 156-170.

D'Orsi, F., Marconi, A., Renna, E. (1995). *La bonifica delle coperture in amianto-cemento: problemi, soluzioni, obblighi di legge*. Milano, BE-MA Editrice. 122 p.

Marconi, A. (1995). The implementation of the operation and maintenance programme for management of asbestos-containing materials: assessment of effectiveness in a large office building. In: *Healthy buildings '95. Proceedings of an international conference on healthy buildings in mild climate*. Milano, September 10-14, 1995. M. Maroni (Ed.). University of Milano and International Centre for Pesticide Safety. Vol. 1, p. 573-578.

Marconi, A. (1995). Rassegna dei risultati dei tentativi di applicazione delle norme esistenti ai rifiuti contenenti amianto in AC e persistenza dei problemi determinati dalle recenti normative. In: *Atti del 14° Congresso nazionale dell'AIDII*. Pavia, Fondazione Clinica del Lavoro. (Quaderni di medicina del lavoro e medicina riabilitativa). p. 47-51.

Marconi, A., Binetti, R., Di Prospero, P. (1995). Le fibre vetrose artificiali: rassegna delle più recenti evidenze scientifiche. *G. Igien. Ind.*, **20** (2): 7-16.

Musmeci, L., Jirillo, R. (1995). Analical results of two experimental methods to determine the ability of coupled materials and paperboard to degrade in the environment. *Fresenius Environ. Bull.*, **4**: 203-208.

Santarsiero, A., Ottaviani, M. (1995). Evaluation of heavy metals in slags from medical waste incinerator. *Microchem. J.*, **51**: 166-169.

Santarsiero, A., Villa, L., Ottaviani, M. (1995). Reflui ospedalieri. In: *Atti del Congresso-incontro di aggiornamento sulla salute delle acque*. Ospedale S. Raffaele, Milano, 3 marzo 1995. p. 52-53.

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

Attias, A., Bucchi, A.R., Maranghi, F., Holt, S., Marcello, I., Zapponi, G.A. (1995). Crude oil spill in sea water: an assessment of the risk for bathers correlated to benzo(a)pyrene exposure. *Central Eur. J. Public Health*, 3 (3): 142-145.

Attias, L., Contu, A., Loizzo, A., Massiglia, M., Valente, P., Zapponi, G.A. (1995). Trihalomethanes in drinking water and cancer: risk assessment and integrated evaluation of available data, in animals and humans. *Sci. Total Environ.*, 171: 61-68.

Barbieri, C., Barbieri, L., Bottone, P., Cornia, F., Del Carlo, G., Fogliani, G., Forti, S., Funari, E., Romano, V., Santini, C., Tacconi, E., Zapponi, G., Zavatti, A. (1995). Prove sperimentali su campo della diffusione nel suolo di alaclor e simazina. *Inquinamento*, 37 (4): 54-58.

Concern for Europe's tomorrow: health and the environment in the WHO European Region. (1995). WHO European Centre for Environment and Health. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 537 p.

[Per l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato: G.A. Zapponi].

Del Bino, G., Broecker, B., Binetti, R., King, N. (1995). Products. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Vol. B8, p. 181-211.

Fuselli, S., Attias, L., Viviano, G., Zapponi, G.A. (1995). Concentrazioni di benzene in aria: considerazioni preliminari sugli scenari di esposizione e di rischio. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A cura di A. Frigerio. Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 32D-44D.

Fuselli, S., Viviano, G., Zapponi, G. (1995). Possibilità di mitigazione dell'esposizione umana inalatoria ad inquinanti pericolosi in area urbana. In: *Qualità dell'aria nell'ambiente urbano e industriale*. A cura di A. Frigerio. Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 45D-56D.

Mantovani, A., Stazi, A.V., Ricciardi, C., Macrì, C., Zapponi, G.A. (1995). Early indicators of developmental toxicity. In: *Assessing and managing health risks from drinking water contamination: approaches and applications*. Proceedings of an International symposium. Rome, September 13-17, 1994. E.G. Reichard, G.A. Zapponi (Eds). Wallingford, Oxfordshire (UK), International Association of Hydrological Sciences (IAHS), Institute of Hydrology. (IAHS Publication; 233). p. 187-193.

Marsili, G., Lauria, L., Putignano, C., Soggiu, E. (1995). Modeling risk for road transport of dangerous goods, evaluating uncertainty. In: *Risk analysis and management in a global economy. Repercussions for industry, academia, insurances, regulators and the public*. Annual meeting of the Society for Risk Analysis (Europe). Ludwigsburg, Stuttgart (Germany), May 21-25, 1995. Centre of Technology Assessment in Baden-Württemberg. p. 254-257.

Piccardi, P., Rossini, P., Trinca, S. (1995). Melanoma risk mapping in Europe. In: *From research to application through cooperation*. Proceedings of the Joint European conference and exhibition on geographical information. The Hague (The Netherlands), March 26-31, 1995. Vol. 1, Stream 1, 2 and 3, p. 581-583.

Zapponi, G.A., Attias, L. (1995). Il rischio sanitario associato all'esposizione a contaminanti emessi da centrali termoelettriche. In: *La Città e l'ENEL*. Atti del Convegno. La Spezia, 24 novembre 1994. Protocollo d'intesa tra Enti locali ed ENEL, Ordine del giorno del Consiglio comunale del 12 luglio 1995 "Valutazioni tecniche della Commissione ENEL". Comune della Spezia. p. 163-169.

Zapponi, G.A., Attias, L., Marcello, I. (1995). Dose-response analysis and effect assessment under uncertainty. In: *Assessing and managing health risks from drinking water contamination: approaches and applications*. Proceedings of an International symposium. Rome, 13-17 September 1994. E.G. Reichard, G.A. Zapponi (Eds). Wallingford, Oxfordshire (UK), International Association of Hydrological Sciences (IAHS), Institute of Hydrology. (IAHS Publication; 233). p. 175-186.

Zapponi, G.A., Marsili, G., Vollono, C. (1995). Factors which influence public reaction to environmental risk: some past experiences in Italy. In: *Formazione e informazione nella prevenzione e nella gestione delle emergenze*. A cura di S. Costanzo, I.P. Massuè. San Marino, Centro Europeo per la Medicina dei Disastri (CEMEC). p. 53-67.

Sottoprogetto 12: Epidemiologia ambientale

Costa, G., Faggiano, F., Lagorio, S., Pirastu, R. (1995). Il primo rapporto sulla mortalità per professioni in Italia: un riassunto dei risultati e alcune conclusioni. In: *Mortalità per professioni in Italia negli anni '80*. Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. (Quaderni ISPESL; 2). p. 61-70.

Lagorio, S., Pirastu, R. (1995). Credito, assicurazioni, pubblica amministrazione e servizi. In: *Mortalità per professioni in Italia negli anni '80*. Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. (Quaderni ISPESL; 2). p. 247-257.

Pirastu, R., Garcia-Gomez, M. (1995). Occupational cancer in the Mediterranean region. *Med. Lav.*, **86** (3): 246-250.

Pirastu, R., Zocchetti, C. (1995). Chimica, petrolchimica. In: *Mortalità per professioni in Italia negli anni '80*. Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. (Quaderni ISPESL; 2). p. 131-140.

Sottoprogetto 13: Radiazioni ionizzanti

Baccaro, S., Caccia, B., Onori, S., Pantaloni, M. (1995). The influence of dose rate and oxygen on the irradiation induced degradation in ethylene-propylene rubber. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.*, **B105**: 97-99.

Belli, M. (1995) Problems and perspectives in proton radiobiology. In: *Proceedings of the Fifth workshop on heavy charged particles in biology and medicine*. Darmstadt (Germany), August 23-25, 1995. Darmstadt, Gesellschaft für Schwerionenforschung. p. 67-72.

Belli, M., Campa, A., Ermolli, I. (1995). A general approach to the RBE evaluation in a therapeutical proton beam: preliminary results. In: *Proceedings of NIRS international seminar on the application of heavy ion accelerator to radiation therapy of cancer in connection with XXI PTCOG meeting*. Anagawa (Japan), November 14-16, 1994. T. Kanai, E. Takada (Eds). Anagawa, National Institute of Radiological Sciences. p. 185-191.

Bollanti, S., Di Lazzaro, P., Flora, F., Giordano, G., Letardi, T., Schina, G., Zheng, C.E., Filippi, L., Palladino, L., Reale, A., Taglieri, G., Batani, D., Mauri, A., Belli, M., Scafati, A., Reale, L., Albertano, P., Grilli, A., Faenov, A., Pikuz, T., Cotton, R. (1995). Long-duration soft X-ray pulses by XeCl laser driven plasmas and applications. *J. X-Ray Sci. Technol.*, **5**: 261-277.

Cherubini, R., Cera, F., Dalla Vecchia, M., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Belli, M., Ianzini, F., Sapora, O., Tabocchini, M.A., Simone, G. (1995). Biological effectiveness of light ions for cell inactivation and mutation induction on V79 cells. In: *Proceedings of the Fifth workshop on heavy charged particles in biology and medicine*. Darmstadt (Germany), August 23-25, 1995. Darmstadt, Gesellschaft für Schwerionenforschung. p. 73-76.

Luciani, A.M., Di Capua, S., D'Errico, F., Guidoni, L., Ragona, R., Rosi, A., Viti, V. (1995). Multiexponential T2 relaxation of Fricke agarose gels provides a sensitive dosimetric method for gamma and proton irradiation. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance (3. Scientific meeting) and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (12. Annual meeting)*. Nice (France), August 19-25, 1995. Vol. **2**, p. 1060.

Parasassi, T., Giusti, A.M., Raimondi, M., Ravagnan, G., Sapora, O., Gratton, E. (1995). Cholesterol protects the phospholipid bilayer from oxidative damage. *Free Radical Biol. Med.*, **19** (4): 511-516.

Sapora, O., Giusti, A.M., Gratton, E., Ravagnan, G., Parasassi, T. (1995). Membrane oxidative damage as revealed by fluorescence techniques. Possible applications to the early detection of exposure to low radiation dose in human. In: *Proceedings of the International round table "Chernobyl: never again"*. UNESCO Regional Office for Science and Technology for Europe. (Technical Report, 19). p. 103-118.

Teunen, D., Wambersie, A., Hjardemaal, O., Costa, A., Bauer, B., Dimitriou, P., O'Reilly, G., Mazzci, F., Paganini Fioratti, M., Back, C., Zoetelief, J., Ferro de Carvalho, A., Vañó, E., Ebdon Jackson, S. (1995). Round table on initiatives, achievements and perspectives with regard to the Council Directive of 3 September 1984 laying down basic measures for the radiation protection of persons undergoing medical examination or treatment. *Radiat. Protect. Dosim.*, **57** (1/4): 33-71.

Rapporti tecnici:

Commission of the European Communities. EURATOM. (1995). *Nuclear fission safety programme 1990-94. Radiation protection research action 1992-94.* Progress report 1992-93. Brussels, Office for Official Publications of the European Communities. (Report EUR 16003 DE/EN/FR). p. 780-783.

[Per l'Istituto Superiore di Sanità: M. Belli].

Coninckx, F., Janett, A., Kojima, T., Onori, S., Pantaloni, M., Schönbacher, H., Tavlet, M., Wieser, A. (1995). *Responses of alanine dosimeters to irradiations at cryogenic temperatures.* 4th International symposium on ESR dosimetry and applications. München (Germany), May 15-19, 1995. European Organization for Nuclear Research. (CERN-TIS-CFM/95-09/cf). 7 p.

Sottoprogetto 14: Radiazioni non ionizzanti

Anversa, A., Battisti, S., Carreri, V., Conti, R., D'Ajello, L., D'Amore, G., Fumi, A., Grandolfo, M., Munafò, E., Tofani, S., Vecchia, P. (1995). Power frequency fields, buildings and the general public: exposure levels and risk assessment. In: *Healthy buildings '95. An international conference on healthy buildings in mild climate.* Milano, 10-14 September 1995. M. Maroni (Ed.). University of Milano and International Centre for Pesticide Safety. Milano, Healthy Buildings '95. Vol. 1, p. 113-126.

Conti, R., Nicolini, P., D'Aiello, L., Ricca, M., Vecchia, P. (1995). Caratterizzazione elettromagnetica di linee ad alta tensione e metodi operativi per lavori di manutenzione sotto tensione in vista di una corretta formulazione di norme per la salvaguardia dei lavoratori. In: *Rendiconti della 96ª Riunione annuale AEI.* Associazione Elettrotecnica ed Elettronica Italiana (AEI). Roma, 24-27 settembre 1995. Vol. 2, p. 203-215.

Grandolfo, M. (1995). Basi scientifiche per le normative di limitazione dei livelli di esposizione a campi a radiofrequenza. In: *Atti del Convegno. Dalle antenne alle onde. Gli effetti nella vita quotidiana delle emissioni di ripetitori radiotelevisivi, telefoni cellulari, impianti di trasmissione dati.* Genova, 9 marzo 1995. Regione Liguria; Presidenza del Consiglio; Comitato Regionale per i Servizi Radiotelevisivi. p. 21-35.

Grandolfo, M. (1995). La commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP). Obiettivi e primi risultati. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP*. Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Pucci, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 315-319.

Grandolfo, M. (1995). Recenti sviluppi nella dosimetria dei campi elettromagnetici e conseguenti scelte normative. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP*. Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Pucci, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 37-44.

Grandolfo, M. (1995). The standardization agreement (STANAG) on the protection of NATO personnel against radiofrequency radiation. In: *Radiofrequency radiation standards: biological effects, dosimetry, epidemiology, and public health policy*. B.J. Klauenberg, M. Grandolfo, D.N. Erwin (Eds). New York, Plenum Press. (NATO ASI Series A: Life Sciences). Vol. 274, p. 3-13.

Grandolfo, M., Vecchia, P. (1995). Linee ad alta tensione: valutazione e gestione dei rischi. *Ambiente Risorse Salute*, 14 (34): 7-12.

Inversini, G., Lepori, V., Gallo, F., Vecchia, P., Scielzo, G., Grillo Ruggeri, F., Leveratto, G. (1995). Archivio nazionale delle emittenti radiotelevisive: fruizione per l'approccio a valutazioni sanitarie ed ambientali in Regione Liguria. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP*. Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Pucci, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 347-350.

Inversini, G., Lepori, V., Licata, J., Monteverdi, R., Mariutti, G., Valioni, V. (1995). Esposizione a radiazione ultravioletta nella fotoincisione industriale. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 315-318.

Inversini, G., Lepori, V., Licata, J., Monteverdi, R., Mariutti, G., Valioni, V. (1995). Valutazione dell'esposizione nei trattamenti estetici con radiazione ultravioletta. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 309-313.

Inversini, G., Lepori, V., Polichetti, A., Vecchia, P. (1995). Un archivio nazionale delle emittenti radiotelevisive per valutazioni sanitarie ed ambientali. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP*. Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Pucci, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 341-345.

Mariutti, G.F. (1995). Le basi razionali della protezione dalla radiazione ultravioletta. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, **130** (2 Suppl. 1): 3-6.

Mariutti, G.F. (1995). Effetti sanitari connessi con l'esposizione alla radiazione UV: valutazione e gestione del rischio. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 285-292.

Mariutti, G.F. (1995). European communities progress towards electromagnetic fields exposure standards in the workplace. In: *Radiofrequency radiation standards: biological effects, dosimetry, epidemiology, and public health policy*. B.J. Klaunberg, M. Grandolfo, D.N. Erwin (Eds). New York, Plenum Press. (NATO ASI Series A: Life Sciences). Vol. **274**, p. 23-30.

Mariutti, G.F., Polichetti, A., Pozzi, R., Vecchia, P., Bonincontro, A. (1995). Un apparato sperimentale per la misura della conducibilità a radiofrequenza di campioni biologici. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 59-62.

Petrini, C., Polichetti, A., Ramoni, C., Vecchia, P. (1995). Campi elettrici e magnetici a frequenze estremamente basse e sistema immunitario. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (3): 369-380.

Petrini, C., Polichetti, A., Vecchia, P. (1995). Campi magnetici e tumori: elementi per valutazioni di rischio nella realtà italiana. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP*. Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Pucci, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 321-326.

Polichetti, A., Vecchia, P., Angelini, V., Chiotti, E. (1995). Campi magnetici generati da apparati per il controllo automatizzato degli accessi. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 257-260.

Polichetti, A., Vecchia, P., Galli, A., Palombo, A. (1995). Misura e valutazione dei livelli di campo elettromagnetico a radiofrequenza nella zona urbana di Roma. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 403-410.

Radiofrequency radiation standards: biological effects, dosimetry, epidemiology, and public health policy. (1995). J.B. Klauenberg, M. Grandolfo, D.N. Erwin (Eds). New York, Plenum Press. (NATO ASI Series A: Life Sciences). Vol. 274.

Ramoni, C., Ceccarini, C., Dupuis, M.L., Petrini, C., Polichetti, A., Vecchia, P. (1995). Effetto di campi magnetici sinusoidali a 50 Hz sulla interazione tra cellule natural killer e cellule bersaglio. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 63-66.

Ramoni, C., Dupuis, M.L., Vecchia, P., Polichetti, A., Petrini, C., Bersani, F., Capri, M., Cossarizza, A., Franceschi, C., Grandolfo, M. (1995). Human natural killer cytotoxic activity is not affected by *in vitro* exposure to 50-Hz sinusoidal magnetic fields. *Int. J. Radiat. Biol.*, **68** (6): 693-705.

Santini, M.T., Cametti, C., Vecchia, P., Polichetti, A., Grandolfo, M., Straface, E., Indovina, P.L. (1995). Effetti di campi magnetici ELF (13-20 Hz) sulle proprietà elettriche di membrana di mioblasti di pollo. In: *Convegno nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali"*. Como, 7-9 settembre 1994. A cura di P. Vecchia. Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 67-70.

Vecchia, P. (1995). Epidemiological studies on long term effects of radiofrequency and microwave electromagnetic fields. In: *Comm 95 sphere. International symposium on future telecommunication and the electromagnetic environment. From allocation to coordination and toward integration*. Eliat (Israel), January 22-26, 1995. Israel National Committee for Radio Science; International Union of Radio Science. p. 138-145.

Vecchia, P. (1995). Interazione uomo-campi elettromagnetici e le tecniche di comunicazione nella società moderna. In: *42° Convegno internazionale delle comunicazioni "Uomo, ambiente e comunicazione"*. Genova, 5-7 dicembre 1995. Genova, Istituto Internazionale delle Comunicazioni. p. 31-37.

Vecchia, P. (1995). Livelli di esposizione ai campi elettrici e magnetici e rischi sanitari. In: *Progetto territorio. Linee elettriche: livelli di esposizione ai campi elettromagnetici*. A cura di B. Alampi. Provincia di Bologna, Assessorato alla Programmazione e Pianificazione Territoriale. p. 13-17.

Vecchia, P., Grandolfo, M. (1995). Carcinogenicity of ELF magnetic fields: epidemiological findings and risk evaluation. In: *I Jornada científica "Radiaciones no ionizantes"*. Madrid, 24 November 1995. Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas/European Bioelectromagnetics Association (CSIC/EBEA). p. 26-29.

Rapporti tecnici:

Comba, P., Grandolfo, M., Lagorio, S., Polichetti, A., Vecchia, P. (1995). *Rischio cancerogeno associato a campi magnetici a 50/60 Hz*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/29). 23 p.

Linee guida sui limiti di esposizione a campi magnetici statici raccomandati dall'ICNIRP. (1995). A cura di M. Grandolfo, P. Vecchia. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/6). 22 p.

Non-ionizing radiation. Sources, exposure and health effects. (1995). A.F. McKinlay (Ed.). Luxembourg, European Commission; Directorate General V: Employment, industrial relations and social affairs. (CEC/V/F/1/LUX/35/95). 163 p.
[Per l'Istituto Superiore di Sanità: M. Grandolfo, D.F. Mariutti, P. Vecchia].

Raccomandazioni dell'IRPA/INIRC per la protezione del paziente negli esami mediante risonanza magnetica. (1995). A cura di M. Grandolfo, P. Vecchia. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/5). 20 p.

Sottoprogetto 15: Radioattività ambientale

Agnesod, G., Bonomi, C., Fontana, C., Frizzera, G., Giannardi, C., Giovani, C., Magnoni, M., Marchesoni, C., Margini, C., Marletta, L., Minach, L., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Repetti, M., Sabatini, P., Sogni, R., Tofani, S., Trotti, F., Usco, A. (1995). Mapping of radioactive fall-out using mosses as bioindicators. In: *Harmonization in radiation protection: from theory to practical applications*. Proceedings of the International conference. Taormina (Italy), October 11-13, 1993. A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, A. Parisi (Eds). Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 215-219.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Dante, V., Nuccetelli, C. (1995). La problematica del toron indoors e il ruolo dei materiali da costruzione. In: *Aria '94. Un approccio multidisciplinare alla qualità dell'aria negli ambienti interni.* Atti del 3° Convegno nazionale "Aria", in collaborazione con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro. Monteporzio Catone, 26-28 ottobre 1994. A cura di P. Orlando, G. Sciocchetti, R. Trevisi. Roma, LITO TIP 82. p. 93-98.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S., Tommasino, L., Torri, G. (1995). Prospettive sul radon in Italia alla luce dei risultati dell'indagine nazionale. In: *Aria '94. Un approccio multidisciplinare alla qualità dell'aria negli ambienti interni.* Atti del 3° Convegno nazionale "Aria", in collaborazione con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro. Monteporzio Catone, 26-28 ottobre 1994. A cura di P. Orlando, G. Sciocchetti, R. Trevisi. Roma, LITO TIP 82. p. 32-36.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S., Tommasino, L., Torri, G. (1995). Scenario of radon indoors in Italy and regulatory policy. In: *Healthy buildings '95. An international conference on healthy buildings in mild climate.* Milano, September 10-14, 1995. M. Maroni (Ed.). Milano, Healthy Buildings '95. Vol. 2, p. 653-663.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Risica, S., Tancredi, F. (1995). The influence of natural ventilation on indoor radon in mild climate areas. In: *Healthy buildings '95. An international conference on healthy buildings in mild climate.* Milano, September 10-14, 1995. M. Maroni (Ed.). Milano, Healthy Buildings '95, Vol. 2, p. 695-703.

Campos Venuti, G. (1995). Il punto di vista dell'ISS sugli sviluppi della normativa di radioprotezione e sulla sua applicazione. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP.* Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Puccio, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 47-53.

Campos Venuti, G., Mazzei, F., Nuccetelli, C., Risica, S. (1995). Evoluzione della protezione dalle radiazioni ionizzanti delle lavoratrici gestanti. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP.* Taormina, 13-16 ottobre 1993. A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Puccio, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 177-184.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1995). Radon indoors: status of the art and perspectives. In: *Healthy buildings '95. An international conference on healthy buildings in mild climate. Milano, September 10-14, 1995.* M. Maroni (Ed.). Milano, Healthy Buildings '95. Vol. 1, p. 101-111.

Campos Venuti, G., Piermattei, S., Tommasino, L. (1995). Stato delle conoscenze sul radon indoors. In: *Atti del XXVIII Congresso nazionale AIRP. Taormina, 13-16 ottobre 1993.* A cura di A. Antonelli, A. Bartolotta, M. Brai, S. Hauser, P. Puccio, S. Rizzo. Università di Palermo, Istituto della Biocomunicazione, Cattedra di Fisica Medica. p. 387-396.

Indoor air quality: a comprehensive reference book. (1995). M. Maroni, B. Seifert, T. Lindvall (Eds). Amsterdam, Elsevier. Vol. 3.
[Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno collaborato: F. Bochicchio, G. Campos Venuti].

Risica, S. (1995). Contaminazione radioattiva dei mari italiani: alcune riflessioni anche alla luce dello studio comunitario Marina-Med. In: *Atti del Convegno "La radioattività ambientale nell'area del Mar Mediterraneo". Isola del Giglio, 5-7 maggio 1994.* Società Italiana di Ecologia; Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni (AIRP). p. 49-54.

Rapporti tecnici:

Bochicchio, F., McLaughling, J.P., Piermattei, S. (1995). *Radon in indoor air. European collaborative action "Indoor quality and its impact on man. Environment and quality of life".* European Commission, Directorate General for Science, Research and Development. Joint Research Centre, Environment Institute. Report n. 15. (EUR16123 EN). 50 p.

Relazione sulla trentennale attività della Commissione. (1995). ENEA, Commissione Tecnica per la Sicurezza Nucleare e la Protezione Sanitaria. Roma, 20 dicembre 1995. 143 p.
[Per l'Istituto Superiore di Sanità ha collaborato: R. Rogani].

Valutazione della situazione dei depositi nucleari. (1995). ENEA, Commissione Tecnica per la Sicurezza Nucleare e la Protezione Sanitaria. Roma, 20 dicembre 1995. 47 p.
[Per l'Istituto Superiore di Sanità ha collaborato: R. Rogani].

Progetto speciale: Struttura della materia

Alexa, L.C., Huber, G.M., Lolos, G.J., Farzanpay, F., Garibaldi, F., Jodice, M., Leone, A., Perrino, R., Papandreou, Z., Humphrey, D.L., Ulmer, P., De Leo, R. (1995). Empirical tests and model of a silica aerogel Cherenkov detector for CEBAF. *Nuclear Instrum. Methods Phys. Res. A*, **365**: 299-307.

Anghinolfi, M., Ripani, M., Cenni, R., Corvisiero, P., Longhi, A., Mazzaschi, L., Mokeev, V., Ricco, G., Taiuti, M., Teglia, A., Zucchiatti, A., Bianchi, N., Fantoni, A., Muccifora, V., Levi Sandri, P., Lucherini, V., Polli, E., Reolon, A.R., Rossi, P., Simula, S. (1995). Inclusive electron scattering from an oxygen and argon jet target. *J. Phys. G: Nuclear Part. Phys.*, **21**: L9-L15.

Antonelli, A., Antonelli, M., Barbiellini, G., Barone, M., Bertolucci, S., Bianco, S., Bini, C., Bloise, C., Bolognesi, V., Bossi, F., Campana, P., Cervelli, F., Caloi, R., Cordelli, M., De Zorzi, G., Di Cosimo, G., Di Domenico, A., Erriquez, O., Fabbri, F.L., Farilla, A., Ferrari, A., Franzini, P., Garufi, F., Gauzzi, P., Gero, E., Giovannella, S., Haydar, R., Incagli, M., Keeble, L., Kim, W., Lanfranchi, G., Lee-Franzini, J., Martini, A., Martinis, A., Miscetti, S., Murtas, F., Parri, A., Passeri, A., Sarwar, S., Scuri, F., Spiriti, E., Tortora, L., Wang, X.L., Wölfl, S. (1995). Construction and performance of the lead-scintillating fiber calorimeter prototypes for the KLOE detector. *Nuclear Instrum. Methods Phys. Res. A*, **354**: 352-363.

Barone, F., Bonincontro, A., Mazzei, F., Minoprio, A., Pedone, F. (1995). Effect of thymine dimer introduction in a 21 base pair oligonucleotide. *Photochem. Photobiol.*, **61** (1): 61-67.

Benhar, O., Carlson, J., Pandharipande, V.R., Schiavilla, R. (1995). Euclidean responses of ${}^4\text{He}$ at high momentum transfer. *Phys. Rev. C*, **52** (5): 2601-2607.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S., Pandharipande, V.R., Pieper, S.C., Sick, I. (1995). Higher-order effects in inclusive electron-nucleus scattering. *Phys. Lett. B*, **359**: 8-12.

Benhar, O., Fabrocini, A., Fantoni, S., Sick, I. (1995). Inclusive cross section ratios at $x > 1$. *Phys. Lett. B*, **343**: 47-52.

Benhar, O., Fantoni, S., Nikolaev, N.N., Speth, J., Usmani, A.A., Zakharov, B.G. (1995). The longitudinal asymmetry of the $(e, e' p)$ missing momentum distribution as a signal of color transparency. *Phys. Lett. B*, **358**: 191-196.

Benhar, O., Liuti, S. (1995). Accidental ξ -scaling as a signature of nuclear effects at $x>1$. *Phys. Lett. B*, **358**: 173-178.

Benhar, O., Zakharov, B.G., Nikolaev, N.N., Fantoni, S. (1995). Nuclear effects in the diffractive electroproduction of $s\bar{s}$ mesons. *Phys. Rev. Lett.*, **74** (18): 3565-3568.

Campa, A., Del Giudice, P., Parga, N. (1995). Noisy information transmission: a stability analysis. In: Third workshop on neural networks: from biology to high energy physics. Isola d'Elba (Italy), September 26-30, 1994. D.J. Amit, P. Del Giudice, B. Denby, E.T. Rolls, A. Treves (Eds). *Int. J. Neural Systems*, **6** (Suppl. 1995): 147-152.

Campa, A., Del Giudice, P., Parga, N., Nadal, J.P. (1995). Maximization of mutual information in a linear noisy network: a detailed study. *Network: Comput. Neural. Systems*, **6**: 449-468.

Campa, A., Del Giudice, P., Parga, N., Nadal, J.P. (1995). Mutual information in a linear noisy network. In: *Neural networks for signal processing*. V. Proceedings of the 1995 IEEE workshop. F. Girosi, J. Makhoul, E. Manolakos, E. Wilson (Eds). New York, Institute of Electrical and Electronics Engineers. p. 181-190.

Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Salmè, G., Simula, S. (1995). Electromagnetic form factors of the ρ meson in a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **349**: 393-399.

Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Salmè, G., Simula, S. (1995). Electromagnetic structure of mesons in a light-front constituent quark model. *Few-Body Systems*, **9** (Suppl.): 267-271.

Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Salmè, G., Simula, S. (1995). Radiative $\pi\rho$ and $\pi\omega$ transition form factors in a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **359**: 1-7.

Cardarelli, F., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1995). Nucleon and pion electromagnetic form factors in a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **357**: 267-272.

Cardarelli, F., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1995). Nucleon and pion electromagnetic structure and constituent quark form factors. *Few-Body Systems*, **8** (Suppl.): 345-349.

Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1995). Nucleon-nucleon correlations and six-quark-cluster effects in semi-inclusive deep-inelastic lepton scattering off few-nucleon systems. *Few-Body Systems*, **18**: 55-71.

Cisbani, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Iodice, M., Urciuoli, G.M., De Leo, R., Leone, A., Perrino, R., Chang, C.C., Markowitz, P., Sotona, M., Baker, O.K., Saito, T. (1995). Strangeness studies off proton and nuclei in CEBAF Hall A. *Few-Body Systems*, **9** (Suppl.): 374-378.

DELPHI Collaboration. (1995). B^* production in Z decays. *Z. Phys. C*, **68**: 353-362.

DELPHI Collaboration. (1995). First evidence of hard scattering processes in single tagged $\gamma\gamma$ collisions. *Phys. Lett. B*, **342**: 402-416.

DELPHI Collaboration. (1995). First measurement of the strange quark asymmetry at the Z^0 peak. *Z. Phys. C*, **67**: 1-13.

DELPHI Collaboration. (1995). Inclusive measurements of the K^+ and $p\bar{p}$ production in hadronic Z^0 decays. *Nucl. Phys. B*, **444**: 3-26.

DELPHI Collaboration. (1995). Lifetime and production rate of beauty baryons from Z decays. *Z. Phys. C*, **68**: 375-390.

DELPHI Collaboration. (1995). Lifetime of charged and neutral B hadrons using event topology. *Z. Phys. C*, **68**: 363-374.

DELPHI Collaboration. (1995). A measurement of B^+ and B^0 lifetimes using $\bar{D}l^+$ events. *Z. Phys. C*, **68**: 13-23.

DELPHI Collaboration. (1995). Measurement of the forward-backward asymmetry of charm and bottom quarks at the Z pole using $D^{*\pm}$ mesons. *Z. Phys. C*, **66**: 341-354.

DELPHI Collaboration. (1995). Measurement of the forward-backward asymmetry of $e^+e^- \rightarrow Z \rightarrow b\bar{b}$ using prompt leptons and a lifetime tag. *Z. Phys. C*, **65**: 569-585.

DELPHI Collaboration. (1995). Measurement of the $\Gamma_{b\bar{b}}/\Gamma_{had}$ branching ratio of the Z by double hemisphere tagging. *Z. Phys. C*, **65**: 555-568.

DELPHI Collaboration. (1995). Measurement of $\Gamma_{b\bar{b}}/\Gamma_{had}$ using impact parameter measurements and lepton identification. *Z. Phys. C*, **66**: 323-339.

DELPHI Collaboration. (1995). A measurement of the Γ leptonic branching fractions. *Phys. Lett. B*, **357**: 715-724.

DELPHI Collaboration. (1995). Measurements of the Γ polarisation in Z^0 decays. *Z. Phys. C*, **67**: 183-201.

DELPHI Collaboration. (1995). Observation of orbitally excited B mesons. *Phys. Lett. B*, **345**: 598-608.

DELPHI Collaboration. (1995). Observation of short range three-particle correlations in e^+e^- annihilations at LEP energies. *Phys. Lett. B*, **355**: 415-424.

DELPHI Collaboration. (1995). Production characteristics of K^0 and light meson resonances in hadronic decays of the Z^0 . *Z. Phys. C*, **65**: 587-602.

DELPHI Collaboration. (1995). Production of charged particles, K_s^0 , K^+ , p and Λ in $Z \rightarrow b\bar{b}$ events and in the decay of b hadrons. *Phys. Lett. B*, **347**: 447-466.

DELPHI Collaboration. (1995). Production of strange B-baryons decaying into $\Xi^{\pm}\Lambda^{\mp}$ pairs at LEP. *Z. Phys. C*, **68**: 541-553.

DELPHI Collaboration. (1995). Search for exclusive charmless B meson decays with the DELPHY detector at LEP. *Phys. Lett. B*, **357**: 255-266.

DELPHI Collaboration. (1995). Search for heavy neutral Higgs bosons in two-doublet models. *Z. Phys. C*, **67**: 69-79.

DELPHI Collaboration. (1995). Strange baryon production in Z hadronic decays. *Z. Phys. C*, **67**: 543-553.

DELPHI Collaboration. (1995). A study of radiative muon-pair events at Z^0 energies and limits on an additional Z' gauge boson. *Z. Phys. C*, **65**: 603-618.

DELPHI Collaboration. (1995). Upper limits on the branching ratios $\tau \rightarrow \mu\gamma$ and $\tau \rightarrow e\gamma$. *Phys. Lett. B*, **359**: 441-421.

Kester, L.J.H.M., Hesselink, W.H.A., Kalantar-Nayestanaki, N., Mitchell, J.H., Pellegrino, A., Jans, E., Konijn, J., Steijger, J.J.M., Visschers, J.L., Zondervan, A., Calarco, J.R., De Angelis, D., Hersman, F.W., Kim, W., Bauer, Th.S., Kelder, M.W., Papandreou, Z., Ryckebusch, J., Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1995). Two-nucleon knock-out investigated with the semi-exclusive $^{12}C(e,e'p)$ reaction. *Phys. Lett. B*, **344**: 79-84.

Liuti, S., Gross, F. (1995). Extraction of the ratio of the neutron to proton structure functions from deep inelastic scattering. *Phys. Lett. B*, **356**: 157.

Liuti, S., Vogt, R. (1995). Consequences of nuclear shadowing for heavy quarkonium production in hadron nucleus interactions. *Phys. Rev. C*, **51**: 2244.

Moricciani, D., Babusci, D., Bellini, V., Capogni, M., Casano, L., Curò Dossi, B., D'Angelo, A., Ghio, F., Girolami, B., Hu, L., Lugaresi, F., Picozza, P., Schaerf, C. (1995). Measurement of the $^{28}\text{Si}(\gamma, np) X$ in the $50 + 80 \text{ MeV}$ energy range using the LADON tagged and polarized photon beam. In: *Proceedings of the Second workshop on electromagnetically induced two-nucleon emission*. Gent (Belgium), May 17-20, 1995. J. Ryckebusch, M. Waroquier (Eds). University of Gent. p. 239-246.

Moricciani, D., Bellini, V., Capogni, M., Caracappa, A., Casano, L., Chasteler, R.M., D'Angelo, A., Ghio, F., Girolami, B., Hoblit, S., Hu, L., Khandaker, M., Kistner, O.C., Kramer, L.H., Laymon, C.M., L'vov, A.I., Marks, B., Miceli, L., Petrunkin, V.A., Rice, B.J., Sandorfi, A.M., Schaerf, C., Thorn, C.E., Tilley, D.R., Weller, H.R. (1995). Polarized photon scattering from ^4He . *Few-Body Systems*, **9** (Suppl.): 349-354.

Simula, S. (1995). Nucleon-nucleon correlations and inclusive electron scattering off few-nucleon systems at $x > 1$. *Few-Body Systems*, **8** (Suppl.): 423-427.

Simula, S. (1995). Nucleon-nucleon correlations and multiquark cluster effects in deep inelastic electron scattering few-nucleon systems at $x > 1$. *Few-Body Systems*, **9** (Suppl.): 466-470.

Spaltro, C.M., Bauer, T.S., Blok, H.P., Botto, T., Cisbani, E., Dodge, G.E., Frullani, S., Garibaldi, F., Jans, E., Iodice, M., Kasdorp, W.J., Kormanyos, C., Lapikás, L., De Leo, R., Misiejuk, A., Onderwater, C.J.G., Perrino, R., van Sambeek, M., Starink, R., van der Steenhaven, G., van Uden M.A., Urcioli, F., de Vries, H., Yeomans, M. (1995). Study of the proton-neutron correlations with the reaction $^{3,4}\text{He}(e, e'd)$. *Few-Body Systems*, **9** (Suppl.): 1-6.

Rapporti tecnici:

Babusci, D., Capogni, M., Casano, L., D'Angelo, A., Ghio, F., Girolami, B., Hu, L., Moricciani, D., Schaerf, C. (1995). *Polarised and tagged gamma-ray hadron beams*. Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Laboratori Nazionali di Frascati. (LNF-95/058(P)). 34 p.

The KLOE Collaboration. (1995). *The KLOE data acquisition system. Addendum to the KLOE technical proposal*. Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Laboratori Nazionali di Frascati. (LNF-95/014 (IR)). 52 p.

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

Amenta, F., Bronzetti, E., Ricci, A., Sagratella, S., Scotti de Carolis, A., Zaccheo, D. (1995). Nucleus basalis magnocellularis lesions decrease histochemically reactive zinc stores in the rat brain: effect of choline alphascerate treatment. *Eur. J. Histochem.*, **39**: 281-288.

Bajgar, J., Bisso, G.M., Michalek, H. (1995). Differential inhibition of rat brain acetylcholinesterase molecular forms by 7-methoxytacrine *in vitro*. *Toxicol. Lett.*, **80**: 109-114.

Bajgar, J., Michalek, H., Bisso, G.M. (1995). Differential reactivation by HI-6 *in vivo* of paraoxon-inhibited rat brain acetylcholinesterase molecular forms. *Neurochem. Int.*, **26**: 347-350.

Diana, G., Domenici, M.R., Scotti de Carolis, A., Loizzo, A., Sagratella, S. (1995). Reduced hippocampal CA1 Ca^{2+} -induced long-term potentiation is associated with age-dependent impairment of spatial learning. *Brain Res.*, **686**: 107-110.

Mazzucchelli, A., Conte, S., D'Olimpio, F., Ferlazzo, F., Loizzo, A., Palazzi, S., Renzi, P. (1995). Ultradian rhythms in the N1-P2 amplitude of the visual evoked potentials in two inbred strains of mice: DBA/2J and C57BL/6. *Behav. Brain Res.*, **67**: 81-84.

Panocka, I., Sagratella, S., Scotti de Carolis, A., Zeng, Y.C., Amenta, F. (1995). Neuroanatomical and electrophysiological changes of the rat dentate gyrus caused by lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Neurosci. Lett.*, **190**: 207-211.

Sottoprogetto 2: Farmacologia previsionale

Argiolas, L., Fabi, F., Del Basso, P. (1995). Mechanisms of pulmonary vasoconstriction and bronchoconstriction produced by PAF in the guinea-pig: role of platelets and cyclo-oxygenase metabolites. *Br. J. Pharmacol.*, **114**: 203-209.

Capasso, A., Cutrufo, C., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Palazzi, S., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1995). Opioids regulation of neocortical spindling episodes of DBA/2J mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, **19**: 281-290.

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1995). Dexametasone pretreatment reduces the psychomotor stimulant effects induced by cocaine and amphetamine in mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, **19**: 1063-1079.

D'Amore, A., Mazzucchelli, A., Loizzo, A. (1995). Long-term changes induced by neonatal handling on nociceptive threshold and body weight in mice. *Physiol. Behav.*, **57** (6): 1195-1197.

Del Basso, P., Argiolas, L. (1995). Cardiopulmonary effects of endothelin-1 in the Guinea pig: role of thromboxane A₂. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **26** (Suppl. 3): S120-S122.

Loizzo, A., Macrì, A., Palazzi, S., Brambilla, G. (1995). Risk evaluation of estrogens administered either as drugs or as food residues in a relay system condition. In: *Aspects on forensic toxicology*. 33rd International congress on forensic (TIAFT) and 1st on environmental toxicology (Gretox '95). Thessaloniki (Greece), August 27-31, 1995. A.V. Kovatsis, H. Tsoukali-Papadopoulou (Eds). Thessaloniki, Erasmus St. Tsiamita. p. 264-268.

Longo, E., Domenici, M.R., Scotti de Carolis, A., Sagratella, S. (1995). Felbamate selectively blocks *in vitro* hippocampal kainate-induced irreversible electrical changes. *Life Sci.*, **56** (21): 409-414.

Longo, R., Zeng, Y.C., Sagratella, S. (1995). Opposite modulation of 4-aminopyridine and hypoxic hyperexcitability by A₁ and A₂ adenosine ligands in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.*, **200**: 21-24.

Palazzi, S., Brambilla, G., Macrì, A., Loizzo, A. (1995). Relay activity of 17-β-oestradiol and diethylstilbestrol in a mouse-rat system. *Food Addit. Contam.*, **12** (6): 751-757.

Patrizio, M., Costa, T., Levi, G. (1995). Interferon-γ and lipopolysaccharide reduce cAMP responses in cultured glial cells: reversal by a type IV phosphodiesterase inhibitor. *Glia*, **14**: 94-100.

Pieretti, S., Di Giannuario, A., Sagratella, A. (1995). 3-(3-hydroxy-phenyl)-N-(1-propil)piperidine elicits convulsant effects in mice. *Gen. Pharmacol.*, **26** (3): 623-626.

Popoli, P., Betto, P., Reggio, R., Ricciarello, G. (1995). Adenosine A_{2A} receptor stimulation enhances striatal extracellular glutamate levels in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **287**: 215-217.

Popoli, P., Caporali, M.G., Scotti de Carolis, A. (1995). Influence of NMDA receptor ligands on thyrotropin-releasing hormone-induced scratching in rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, **272**: 119-121.

Popoli, P., Reggio, R., Pezzola, A., Scotti de Carolis, A. (1995). The stimulation of cholecystokinin receptors in the rostral nucleus accumbens significantly antagonizes the EEG and behavioural effects induced by phencyclidine in rats. *Psychopharmacology*, **120**: 156-161.

Sagratella, S. (1995). NMDA antagonists: antiepileptic-neuroprotective drugs with diversified neuropharmacological profiles. *Pharmacol. Res.*, **32** (1/2): 1-13.

Sagratella, S., Di Giannuario, A., Pieretti, S., Loizzo, A., Domenici, M.R. (1995). Time-related antiepileptic effects of the synthetic glucocorticoid dexamethasone in rat hippocampal slices. *Life Sci.*, **57** (1): 7-12.

Rapporti tecnici:

Loizzo, A. (1995). Il rapporto beneficio-rischio. Appunti per una valutazione ragionata. In: *Il controllo di filiera dei farmaci β-2 adrenergico mimetici nelle produzioni animali*. A cura di G. Brambilla. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/16). p. 21-24.

Sottoprogetto 3: Struttura, attività dei farmaci

Baraldi, P.G., Cacciari, B., Spalluto, G., Borioni, A., Viziano, M., Dionisotti, S., Ongini, E. (1995). Current developments of A_{2a} adenosine receptor antagonists. *Curr. Med. Chem.*, **2**: 707-722.

Bartolomei, M., Cignitti, M., Cotta Ramusino, M., La Manna, G. (1995). Ab initio study of the tautomeric forms of some quinolinediones. *J. Mol. Struct.*, **330**: 431-435.

Cignitti, M., Cotta Ramusino, M., Rufini, L. (1995). UV spectroscopic study and conformational analysis of domperidone. *J. Mol. Struct.*, **350**: 43-47.

Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C., Gatta, F. (1995). Synthesis of pyrido[2,1-*b*]- and thiazolo[2,3-*b*]purines. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**: 1725-1730.

Kusamba, C., Nicoletti, M., Federici, E., Multari, G., Galeffi, C., Palazzino, G. (1995). Isolation of ecdysteroids from three species of Palisota. *Fitoterapia*, **66** (2): 175-178.

Muñoz, O., Galeffi, C., Federici, E., Garbarino, J.A., Piovano, M., Nicoletti, M. (1995). Boarioside, a eudesmane glucoside from *Maytenus boaria*. *Phytochemistry*, **40** (3): 853-855.

Rasoanaivo, P., Multari, G., Federici, E., Galeffi, C. (1995). Triterpenoid diglucoside of *Enterospermum pruinatum*. *Phytochemistry*, **39** (1): 251-253.

Rasoanaivo, P., Ratsimamanga-Urveg, S., Galeffi, C., Nicoletti, M., Frappier, F., Martin, M.T. (1995). A new group of isoquinoline dimers from *Hernandia voyronii*. *Tetrahedron*, **51** (4): 1221-1228.

Settimj, G., Del Giudice, M.R., Ferretti, R., Cotichini, V., Bruni, G., Romco, M.R. (1995). β -carbolines as inverse agonistic benzodiazepine receptor ligands. 2. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* binding of some new 6-amino- and 6-fluoro- β -carboline-3-carboxylates. *Eur. J. Med. Chem.*, **30**: 245-251.

Sottoprogetto 4: Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci

Cavazzutti, G., Gagliardi, L., De Orsi, D., Tonelli, D. (1995). Simultaneous determination of buzepide, phenylpropanolamine and clozinina by ion pair reversed phase HPLC. *J. Liquid Chromatogr.*, **18**: 227-234.

Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Alimonti, S., Lucia, C. (1995). Stability of gamma-irradiated diltiazem. *Biopharm. Pharm. Technol.*, **1**: 965-966.

De Orsi, D., Gagliardi, L., Cavazzutti, G., Mediati, M.G., Tonelli, D. (1995). Simultaneous determination of ephedrine and 2-imidazolines in pharmaceutical formulations by reversed phase HPLC. *J. Liquid Chromatogr.*, **18**: 3223-3242.

De Orsi, D., Gagliardi, L., Chimenti, F., Tonelli, D. (1995). HPLC determination of beclomethasone dipropionate and its degradation products in bulk drug and pharmaceutical preparations. *Anal. Lett.*, **28**: 1655-1663.

Farina, A., Doldo, A., Cotichini, V., Rajevic, M., Quaglia, M.G., Mulinacci, N., Vincieri, F.F. (1995). HPTLC and reflectance mode densitometry of anthocyanins in *Malva Silvestris L.*: a comparison with gradient-elution reversed-phase HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**: 203-211.

Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M., Ciranni Signoretti, E., Turchetto, L., Valvo, L. (1995). Irradiated medicinal products: identification by ESR technique. *J. Radiat. Steril.*, **2**: 32-40.

Ferretti, R., Gallinella, B., La Torre, F., Villani, C. (1995). Direct high-performance liquid chromatography resolution on chiral columns of tiaprofenic acid and related compounds in bulk powder and pharmaceutical formulations. *J. Chromatogr. A*, **704**: 217-223.

Pierini, N., Olori, L., Giovannone, D., Paglia, F., Morgia, P. (1995). La riflettanza nel vicino infrarosso (NIRS), una tecnica non distruttiva di definizione della purezza dell'acido pipemidico. *Boll. Chim. Farm.*, **134** (8): 434-447.

Quaglia, M.G., Farina, A., Bossù, E., Dell'Aquila, C. (1995). Analysis of non-benzodiazepinic anxiolytic agents by capillary zone electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **13** (4/5): 505-509.

Sottoprogetto 6: Farmacocinetica

Altieri, I., Pichini, S., Pacifici, R., Zuccaro, P. (1995). Improved clean-up procedure for the high-performance liquid chromatographic assay of clomipramine and its demethylated metabolite in human plasma. *J. Chromatogr. B*, **669**: 416-417.

Dell'Orco, V., Forastiere, F., Agabiti, N., Corbo, G.M., Pistelli, R., Pacifici, R., Zuccaro, P., Pizzabiocca, A., Rosa, M., Altieri, I., Perucci, C.A. (1995). Household and community determinants of exposure to involuntary smoking: a study of urinary cotinine in children and adolescents. *Am. J. Epidemiol.*, **142** (4): 419-427.

Pacifici, R., Altieri, I., Gandini, L., Lenzi, A., Passa, A.R., Pichini, S., Rosa, M., Zuccaro, P., Dondero, F. (1995). Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environ. Res.*, **68**: 69-72.

Pacifci, R., Pichini, S., Altieri, I., Caronna, A., Passa, A.R., Zuccaro, P. (1995). High-performance liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric determination of morphine and its 3- and 6-glucuronides: application to pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. B*, **664**: 329-334.

Pichini, S., Altieri, I., Passa, A.R., Rosa, M., Zuccaro, P., Pacifci, R. (1995). Cotinine content in control serums. [Letter]. *J. Anal. Toxicol.*, **19**: 267-268.

Pichini, S., Altieri, I., Passa, A.R., Rosa, M., Zuccaro, P., Pacifci, R. (1995). Use of solvent optimization software for rapid selection of conditions for reversed-phase high-performance liquid chromatography of nicotine and its metabolites. *J. Chromatogr. A*, **697**: 383-388.

Pichini, S., Altieri, I., Passa, A.R., Zuccaro, P., Pacifci, R. (1995). Stereoselective bioanalysis of oxacarbazepine and the enantiomers of its metabolites by high-performance liquid chromatography. *J. Liquid Chromatogr.*, **18** (8): 1533-1541.

Pichini, S., Pacifci, R., Altieri, I., Passa, A.R., Rosa, M., Zuccaro, P. (1995). Analysis of nicotine and cotinine in human hair by high-performance liquid chromatography and comparative determination with radioimmunoassay. In: *Hair testing for drugs of abuse: international research on standards and technology*. E.J. Cone, M.J. Weich, M.B. Grigson Babecki (Eds). National Institute on Drug Abuse. (NIH Publication; 95-3727). p. 212-224.

Zuccaro, P., Altieri, I., Rosa, M., Passa, A.R., Pichini, S., Pacifci, R. (1995). Solid-phase extraction of nicotine and its metabolites for high-performance liquid chromatographic determination in urine. *J. Chromatogr. B*, **668**: 187-188.

Sottoprogetto 7: Immunofarmacologia

Luzzati, A.L., Giacomini, L., Giordani, L. (1995). Evaluation of the immunotoxicity of antiretroviral drugs using an *in vitro* method for the induction and measurement of a specific antibody response in human peripheral blood lymphocytes. *Atla*, **23**: 191-196.

Pacifci, R., Minetti, M., Zuccaro, P., Pietraforte, D. (1995). Morphine affects cytostatic activity of macrophages by the modulation of nitric oxide release. *Int. J. Immunopharmacol.*, **17** (9): 771-777.

Pacifici, R., Paris, L., Di Carlo, S., Bacosi, A., Pichini, S., Zuccaro, P. (1995). Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia*, 36 (4): 384-387.

Pacifici, R., Zuccaro, P., Iannetti, P., Raucci, U., Imperato, C. (1995). Immunologic aspects of vigabatrin treatment in epileptic children. *Epilepsia*, 36 (4): 423-426.

Viora, M., Camponeschi, B. (1995). Down-regulation of interleukin-2 receptor gene activation and protein expression by dideoxynucleoside analogs. *Cell. Immunol.*, 163: 289-295.

**Progetto:
Patologia infettiva**

Sottoprogetto I: Biologia e genetica molecolare

Alano, P., Read, D., Bruce, M., Aikawa, M., Kaido, T., Tegoshi, T., Bhatti, S., Smith, D.K., Luo, C., Hansra, S., Carter, R., Elliott, J.F. (1995). COS cell expression cloning of Pfg377, a *Plasmodium falciparum* gamete antigen associated with osmophilic bodies. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **74**: 143-156.

Alano, P., Roca, L., Smith, D., Read, D., Carter, R., Day, K. (1995). *Plasmodium falciparum*: parasites defective in early stages of gametogenesis. *Exp. Parasitol.*, **81**: 227-235.

Aloisi, F., Borsellino, G., Carè, A., Testa, U., Gallo, P., Russo, G., Peschle, C., Levi, G. (1995). Cytokine regulation of astrocyte function: *in vitro* studies using cells from the human brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **13** (3/4): 265-274.

Coccia, E.M., Marziali, G., Stellacci, E., Perrotti, E., Ilari, R., Orsatti, R., Battistini, A. (1995). Cells resistant to interferon- β respond to interferon- γ via Stat1-IRF-1 pathway. *Virology*, **211**: 113-122.

Coccia, E.M., Stellacci, E., Orsatti, R., Testa, U., Battistini, A. (1995). Regulation of ferritin H-chain expression in differentiating Friend leukemia cells. *Blood*, **86** (4): 1570-1579.

Coccia, E.M., Stellacci, E., Perrotti, E., Marziali, G., Battistini, A. (1995). Differential regulation of ferritin expression in Friend leukemia cells by iron compounds. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, **8** (3): 81-87.

De Simone, R., Giampaolo, A., Giometto, B., Gallo, P., Levi, G., Peschle, C., Aloisi, F. (1995). The costimulatory molecule B7 is expressed on human microglia in culture and in multiple sclerosis acute lesions. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **54** (2): 175-187.

Dunn, S.J., Fiore, L., Werner, R.L., Cross, T.L., Broome, R.L., Ruggeri, F.M., Greenberg, H.B. (1995). Immunogenicity, antigenicity and protection efficacy of baculovirus expressed VP4 trypsin cleavage products, VP5(1) and VP8 from rhesus rotavirus. *Arch. Virol.*, **140**: 1969-1978.

Federico, M., Nappi, F., Bona, R., D'Aloja, P., Verani, P., Rossi, G.B. (1995). Full expression of transfected nonproducer interfering HIV-1 proviral DNA abrogates susceptibility of human He-La CD4+ cells to HIV. *Virology*, **206**: 76-84.

Federico, M., Nappi, F., Ferrari, G., Chelucci, C., Mavilio, F., Verani, P. (1995). A nonproducer, interfering human immunodeficiency virus (HIV) type 1 provirus can be transduced through a murine leukemia virus-based retroviral vector: recovery of an anti-HIV mouse/human pseudotype retrovirus. *J. Virol.*, **69** (11): 6618-6626.

Fedson, D.S., Hannoun, C., Leese, J., Sprenger, M.J.W., Hampson, A.W., Bro-Jørgensen, K., Ahlbom, A.M., Nøkleby, H., Valle, M., Olafsson, O., Garcia, F.S., Gugelman, R., Rebelo de Andrade, H., Snacken, R., Ambrosch, F., Donatelli, I. (1995). Influenza vaccination in 18 developed countries, 1980-1992. *Vaccine*, **13** (7): 623-627.

Fiore, L., Dunn, S.J., Ridolfi, B., Ruggeri, F.M., Mackow, E.R., Greenberg, H.B. (1995). Antigenicity, immunogenicity and passive protection induced by immunization of mice with the baculovirus-expressed VP7 protein from rhesus rotavirus. *J. Gen. Virol.*, **76**: 1981-1988.

Fiorucci, G., Percario, Z.A., Coccia, E.M., Battistini, A., Rossi, G.B., Romeo, G., Affabris, E. (1995). Hemin inhibits the interferon β -induced antiviral state in established cell lines. *J. Interferon Cytokine Res.*, **15**: 395-402.

Fiorucci, G., Percario, Z.A., Marcolin, C., Coccia, E.M., Affabris, E., Romeo, G. (1995). Inhibition of protein phosphorylation modulates expression of the Jak family protein tyrosine kinases. *J. Virol.*, **69** (9): 5833-5837.

Garbuglia, A.R., Salvi, R., Di Caro, A., Montella, F., Di Sora, F., Recchia, O., Delfini, C., Benedetto, A. (1995). Peripheral lymphocytes of clinical non-progressor patients harbor inactive and uninducible HIV proviruses. *J. Med. Virol.*, **46**: 116-121.

Minghetti, L., Levi, G. (1995). Induction of prostanoid biosynthesis by bacterial lipopolysaccharide and isoproterenol in rat microglial cultures. *J. Neurochem.*, **65**: 2690-2698.

Pace, T., Ponzi, M., Scotti, R., Frontali, C. (1995). Structure and superstructure of *Plasmodium falciparum* subtelomeric regions. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **69**: 257-268.

Patrizio, M., Costa, T., Levi, G. (1995). Interferon- γ and lipopolysaccharide reduce cAMP responses in cultured glial cells: reversal by a type IV phosphodiesterase inhibitor. *Glia*, **14**: 94-100.

Verani, P., Nicoletti, L. (1995). Phleboviruses infections. In: *Kaas handbook of infectious diseases. Exotic viral infections*. J.S. Portfield (Ed.). London, Chapman & Hall Medical. p. 295-317.

Visentin, S., Agresti, C., Patrizio, M., Levi, G. (1995). Ion channels in rat microglia and their different sensitivity to lipopolysaccharide and interferon- γ . *J. Neurosci. Res.*, **42**: 439-451.

Sottoprogetto 2: Epidemiologia dell'AIDS

Cantoni, M., Cozzi Lepri, A., Grossi, P., Pezzotti, P., Rezza, G., Verdecchia, A. (1995). Use of AIDS surveillance data to describe subepidemic dynamics. *Int. J. Epidemiol.*, **24** (4): 804-812.

De Mei, B., Greco, D., Molica, M. (1995). Corso di formazione sulla prevenzione dell'infezione da HIV per ufficiali medici-docenti in ambito militare: obiettivi, metodi, valutazione. *G. Med. Mil.*, **145** (5): 581-590.

Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità; Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS; Ministero della Pubblica Istruzione. (1995). *La scuola che promuove la salute. La prevenzione dell'HIV/AIDS e delle malattie sessualmente trasmesse*. (V Campagna informativo-educativa sull'AIDS). 188 p.

[Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: D. Greco, E. Rosa, A. Crenca, M. Tidei].

Verdecchia, A., Mariotto, A. (1995). A back-calculation method to estimate the age and period HIV infection intensity, considering the susceptible population. *Stat. Med.*, **14**: 1513-1530.

Rapporti tecnici:

Linee guida per la conduzione di corsi di formazione sul trattamento a domicilio per persone affette da AIDS e patologie correlate. (1995). A cura di A. De Santi, P. Borgia, M. Fantoni, G. Marasca. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/10). 191 p.

Sottoprogetto 3: Immunomodulatori, citochine e chemioterapia

Arancia, G., Molinari, A., Crateri, P., Stringaro, A., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Gomez, M.J., Torosantucci, A., Cassone, A. (1995). Noninhibitory binding of human interleukin-2-activated natural killer cells to the germ tube forms of *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, **63** (1): 280-288.

Belardelli, F. (1995). Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *APMIS*, **103**: 161-179.

Borghi, P., Fantuzzi, L., Varano, B., Gessani, S., Puddu, P., Conti, L., Capobianchi, M.R., Ameglio, F., Belardelli, F. (1995). Induction of interleukin-10 by human immunodeficiency virus type 1 and its gp120 protein in human monocytes/macrophages. *J. Virol.*, **69** (2): 1284-1287.

Cassone, A. (1995). Cell-mediated immunity mechanisms in fungal infections. In: *Selected topics in medical mycology*. L. Nall, J. Jacobs (Eds). New York, Marcel Dekker. Chapter 7, p. 113-135.

Cassone, A., Boccanera, M., Adriani, D., Santoni, G., De Bernardis, F. (1995). Rats clearing a vaginal infection by *Candida albicans* acquire specific, antibody-mediated resistance to vaginal reinfection. *Infect. Immun.*, **63** (7): 2619-2624.

Coccia, E.M., Marziali, G., Stellacci, E., Perrotti, E., Ilari, R., Orsatti, R., Battistini, A. (1995). Cells resistant to interferon- β respond to interferon- γ via the Stat1-IRF-1 pathway. *Virology*, **211**: 113-122.

Coccia, E.M., Stellacci, E., Orsatti, R., Testa, U., Battistini, A. (1995). Regulation of ferritin H-chain expression in differentiating Friend leukemia cells. *Blood*, **86** (4): 1570-1579.

Colangeli, R., Pantosti, A., D'Ambrosio, F., Tzianabos, A., Kasper, D.L. (1995). Serotyping of *Bacteroides fragilis* strains isolated from faecal and clinical samples in Italy using monoclonal antibodies directed to capsular antigens. *Microecol. Ther.*, **25**: 398-402.

Fattorini, L., Li, B., Piersimoni, C., Tortoli, E., Xiao, Y., Santoro, C., Ricci, M.L., Orefici, G. (1995). *In vitro* and *ex vivo* activities of antimicrobial agents used in combination with clarithromycin, with or without amikacin, against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39** (3): 680-685.

Fiorucci, G., Percario, Z.A., Coccia, E.M., Battistini, A., Rossi, G.B., Romeo, G., Affabris, E. (1995). Hemin inhibits the interferon β -induced antiviral state in established cell lines. *J. Interferon Cytokine Res.*, **15**: 395-402.

Fiorucci, G., Percario, Z.A., Marcolin, C., Coccia, E.M., Affabris, E., Romeo, G. (1995). Inhibition of protein phosphorylation modulates expression of the Jak family protein tyrosine kinases. *J. Virol.*, **69** (9): 5833-5837.

Genovese, D., Conti, C., Tomao, P., Desideri, N., Stein, M.L., Catone, S., Fiore, L. (1995). Effect of chloro-, cyano-, and amidino-substituted flavanoids on enterovirus infection *in vitro*. *Antiviral Res.*, **27**: 123-136.

Oggioni, M.R., Fattorini, L., Li, B., De Milito, A., Zazzi, M., Pozzi, G., Orefici, G., Valensin, P.E. (1995). Identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* by selective nested polymerase chain reaction. *Mol. Cell. Probes*, **9**: 321-326.

Paganelli, R., Scala, E., Ansotegui, I.J., Ausiello, C.M., Halapi, E., Fanales-Belasio, E., D'Offizi, G., Mezzaroma, I., Pandolfi, F., Fiorilli, M., Cassone, A., Aiuti, F. (1995). CD8 $^{+}$ T lymphocytes provide helper activity for IgE synthesis in human immunodeficiency virus-infected patients with hyper-IgE. *J. Exp. Med.*, **181**: 423-428.

Pantosti, A., Cerquetti, M., D'Ambrosio, F., Superti, F. (1995). Detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* with a cytotoxic assay. In: *Medical and dental aspects of anaerobes*. B.I. Duerden, W.G. Wade, J.S. Brazier, A. Eley, B. Wren, M.J. Hudson (Eds). Northwood (Middlesex, UK), Science Reviews. p. 247-248.

Pantosti, A., Colangeli, R., Tzianabos, A.O., Kasper, D.L. (1995). Monoclonal antibodies to detect capsular diversity among *Bacteroides fragilis* isolates. *J. Clin. Microbiol.*, **33** (10): 2647-2652.

Pantosti, A., Frate, A., Menozzi, M.G., Sanfilippo, L., Piersimoni, C., Di Rosa, R. (1995). Presence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains in Italy. *Microecol. Ther.*, **25**: 144-146.

Santini, S.M., Rizza, P., Logozzi, M.A., Sestili, P., Gherardi, G., Lande, R., Lapenta, C., Belardelli, F., Fais, S. (1995). The SCID mouse reaction to human peripheral blood monocellular leukocyte engraftment. Neutrophil recruitment induced expression of a wide spectrum of murine cytokines and mouse leukopoiesis, including thymic differentiation. *Transplantation*, **60** (11): 1306-1314.

Testa, U., Conti, L., Sposi, N.M., Varano, B., Tritarelli, E., Malorni, W., Samoggia, P., Rainaldi, G., Peschle, C., Belardelli, F., Gessani, S. (1995). IFN- β selectively down-regulates transferrin receptor expression in human peripheral blood macrophages by a post-translational mechanism. *J. Immunol.*, **155**: 427-435.

Tissi, L., von Hunolstein, C., Mosci, P., Campanelli, C., Bistoni, F., Orefici, G. (1995). *In vivo* efficacy of azithromycin in treatment of systemic infection and septic arthritis induced by type IV group B streptococcus strains in mice: comparative study with erythromycin and penicillin G. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39** (9): 1938-1947.

Wagner, B., Fattorini, L., Wagner, M., Jin, S.H., Stracke, R., Amicosante, G., Franceschini, N., Orefici, G. (1995). Antigenic properties and immunoelectron microscopic localization of *Mycobacterium fortuitum* β -lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39** (3): 739-745.

Sottoprogetto 4: Meccanismi di trasmissione dell'infezione

Antonelli, M., Moro, M.L., Vivino, G. (1995). Bacteremia, pneumonia and acute renal failure in trauma patients. In: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. J.L. Vincent (Ed.). Berlin, Springer-Verlag. p. 834-842.

Bigliocchi, F., Maroli, M. (1995). Distribution and abundance of house-dust mites (Acarina: Pyroglyphidae) in Rome, Italy. *Aerobiologia*, **11**: 35-40.

Cacciapuoti, B., Ciceroni, L., Ciarrocchi, S., Khoury, C., Simeoni, J. (1995). Genetic and phenotypic characterization of *Borrelia burgdorferi* strains isolated from *Ixodes ricinus* ticks in the province of Bolzano, Italy. *Microbiologica*, **18**: 169-181.

Ciceroni, L., Bartoloni, A., Pinto, A., Guglielmetti, P., Gamboa Barahona, H., Roselli, M., Paradisi, F. (1995). Prevalence of leptospiral infections in humans in Cordillera province, Bolivia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **89**: 385-386.

Ciceroni, L., D'Aniello, P., Russo, N., Picarella, D., Nese, D., Lauria, F., Pinto, A., Cacciapuoti, B. (1995). Prevalence of leptospire infections in buffalo herds in Italy. *Vet. Rec.*, **137**: 192-193.

Ciceroni, L., Pinto, A., Benedetti, E., Pizzocaro, P., Lupidi, R., Cinco, M., Gelosa, L., Grillo, R., Rondinella, V., Marcuccio, L., Mansueto, S., Ioli, A., Franzin, L., Giannico, F., Cacciapuoti, B. (1995). Human leptospirosis in Italy, 1986-1993. *Eur. J. Epidemiol.*, **11**: 1-4.

D'Amelio, R., Stroffolini, T., Matricardi, P.M., Nisini, R., Tosti, M.E., Trematerra, M., Villano, U., Rapicetta, M., Mele, A. (1995). Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand. J. Infect. Dis.*, **27**: 12-14.

Delfino, D., Chiofalo, M.S., Riggio, G., Angelici, M.C., Gramiccia, M., Gradoni, L., Iannello, D. (1995). Induction of interleukin 1 α in murine macrophages infected *in vitro* with different species and strains of Leishmania. *Microb. Pathogen.*, **18**: 73-80.

Fausto, A.M., Mazzini, M., Maroli, M., Feliciangeli, M.D. (1995). Spermatozoon of the sandfly *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) (Diptera, Psychodidae). *Boll. Zool.*, **62**: 339-343.

Gradoni, L., Bryceson, A., Desjeux, P. (1995). Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull. WHO*, **73** (2): 191-197.

Gradoni, L., Guaraldi, G., Codeluppi, M., Scalzone, A., Rivasi, F. (1995). Gastric localization of Leishmania in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *APMIS*, **103**: 25-28.

Gramiccia, M., Gradoni, L., Troiani, M. (1995). Heterogeneity among zymodemes of *Leishmania infantum* from HIV-positive patients with visceral leishmaniasis in South Italy. *FEMS Microbiol. Lett.*, **128**: 33-38.

Infuso, A., Salamina, G., Moro, M.L. (1995). Proposte per il miglioramento del sistema nazionale di sorveglianza della tubercolosi. *Rass. Patol. Appar. Respir.*, **10**: 117-122.

Mangione, R., Stroffolini, T., Tosti, M.E., Fragapani, D., Mele, A. (1995). Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. [Letter]. *Lancet*, **345**: 1111-1112.

Maroli, M., Khoury, C., Frusteri, L. (1995). Diffusione di *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Italia. Ecobiologia e ruolo della specie nella trasmissione di patogeni. *G. Ital. Mal. Infect.*, **1** (5): 269-278.

Maroli, M., Mari, A. (1995). L'allergia agli acari della polvere domestica: un problema di sanità pubblica. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (3): 343-350.

Maroli, M., Sansoni, L., Bigliocchi, F., Khoury, C., Valsecchi, M. (1995). Reperimento di *Phlebotomus neglectus tonnoir*, 1921 (= *P. major* s.l.) in un focolaio di Leishmaniosi del nord-Italia (Provincia di Verona). *Parassitologia*, **37**: 241-244.

Mele, A., Corona, R., Tosti, M.E., Palumbo, F., Moiraghi, A., Novaco, F., Galanti, C., Bernacchia, R., Ferraro, P. (1995). Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand. J. Infect. Dis.*, **27**: 441-444.

Mele, A., Stroffolini, T., Catapano, R., Palumbo, F., Moiraghi, A., Novaco, F. (1995). Incidence of transfusion associated B and non-A,non-B hepatitis in Italy. *Br. Med. J.*, **311**: 846-847.

Migliori, G.B., Spanevello, A., Ballardini, L., Neri, M., Gambarini, C., Moro, M.L., Trnka, L., Raviglione, M.C. and the Varese Tuberculosis Study Group. (1995). Validation of the surveillance system for new cases of tuberculosis in a province of Northern Italy. *Eur. Respir. J.*, **8**: 1252-1258.

Moro, M.L. (1995). Indagini multicentriche in Italia: la standardizzazione (indici prognostici e di gravità). In: *Atti del I Congresso nazionale della Società Italiana di Neonatologia*. Montecatini Terme, 21-24 giugno 1995. p. 141-147.

Moro, M.L. (1995). Que font nos voisins? Italie: des chiffres controversés. *Commun. Partenaires Santé*, **3**: 54-55.

Peragallo, M.S., Sabatinelli, G., Majori, G., Cali, G., Sarnicola, G. (1995). Prevention of malaria among Italian troops in Somalia and Mozambique (1993-1994). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **89**: 302.

Romi, R. (1995). History and updating on the spread of *Aedes albopictus* in Italy. In: Proceedings of the workshop "The geographic spread of *Aedes albopictus* in Europe and the concern among public health authorities". Rome, December 19-20, 1994. *Parassitologia*, **37**: 99-103.

Sabatinelli, G., Majori, G., D'Ancona, F., Casaglia, O. (1995). La malaria in Italia nel 1994. Analisi epidemiologica dei casi confermati emoscopicamente. *G. Ital. Mal. Infett.*, **1** (6): 355-359.

Sagliocca, L., Mele, A., Ferrigno, L., Palumbo, F., Converti, F., Tosti, M.E., Amoroso, P., Manzillo, G. and Hepatitis Collaborating Group. (1995). Case-control study on risk factors for hepatitis A: Naples 1990-1991. *Ital. J. Gastroenterol.*, **27**: 181-184.

Squarcione, S., Sanguedolce, A., Faggiano, F., Quarto, M., Majori, G., Barbuti, S. (1995). Considerations on a fatal case of malaria. *Ann. Ig.*, **7**: 109-113.

Stroffolini, T. (1995). Epidemiologia del carcinoma epatocellulare. *Il Fegato*, **2**: 17-20.

Stroffolini, T. (1995). Epidemiologia dell'HCV: dati nella popolazione generale e nei gruppi a rischio. In: *Il virus dell'epatite C (HCV): l'infezione e la malattia*. A. Craxì, P. Almasio, S. Magrin (Eds). p. 101-114.

Stroffolini, T., Catapano, R., Marzolini, A., Mele, A. and SEIEVA Collaborating Group. (1995). Hospitalization rate and mean days of hospitalization of notified viral hepatitis cases in Italy. *Ital. J. Gastroenterol.*, **27**: 80-82.

Stroffolini, T., Mendivelli, M., Taliani, G., Dambruoro, V., Poliandri, G., Bozza, A., Lecce, R., Clementi, C., Minniti Ippolito, F., Compagnoni, A., De Bac, C. (1995). High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital. J. Gastroenterol.*, **27**: 235-238.

Zanetti, A.R., Tanzi, E., Romanò, L., Mele, A. (1995). Epidemiology and prevention of hepatitis type C in Italy. *Res. Virol.*, **146**: 253-259.

Rapporti tecnici:

Mele, A., Cialdea, L., Marzolini, A., Catapano, R., Tosti, M.E., Stroffolini, T. (1995). *SEIEVA. Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta. Rapporto annuale 1993*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/4). 47 p.

Pizzuti, R., Russo, M., Ortolani, R., Lionetti, E., Palumbo, F., Bove, C., Gradoni, L. (1995). Epidemiologia e sorveglianza della Leishmaniosi viscerale in Campania. In: *Seminario nazionale di epidemiologia applicata*. Roma, 30-31 gennaio 1995. Atti a cura di D. Greco, A. De Santi, B. Suligoi. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/31). p. 79-85.

Sottoprogetto 5: Meccanismi di virulenza

Annibale, B., Marignani, M., Luzzi, I., Delle Fave, G.F. (1995). Peptic ulcer and duodenal stenosis: role of *Helicobacter pylori* infection. *Ital. J. Gastroenterol.*, **27**: 26-28.

Baldassarri, L., Christensen, G.D., Donelli, G. (1995). Is slime the virulence factor in staphylococcal biomaterial-associated infections? *Microecol. Ther.*, **25**: 103-107.

Blum, G., Falbo, V., Caprioli, A., Hacker, J. (1995). Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Pst-fimbriae and α -hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol. Lett.*, **126**: 189-196.

Caprioli, A., Luzzi, I., Gianviti, A., Rüssmann, H., Karch, H. (1995). Pheno-genotyping of verotoxin 2 (VT2)-producing *Escherichia coli* causing haemorrhagic colitis and haemolytic uraemic syndrome by direct analysis of patients' stools. *J. Med. Microbiol.*, **43**: 348-353.

Cerquetti, M., Luzzi, I., Caprioli, A., Sebastianelli, A., Mastrantonio, P. (1995). Role of *Clostridium difficile* in childhood diarrhea. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **14** (7): 598-603.

Cerquetti, M., Sebastianelli, A., Molinari, A., Gelosia, A., Donelli, G., Mastrantonio, P. (1995). Protein subunits composing surface layer of *C. difficile*. *Microecol. Ther.*, **25**: 174-177.

Christensen, G.D., Baldassarri, L., Simpson, W.A. (1995). Colonization of prosthetic materials by coagulase-negative staphylococci. *Microecol. Ther.*, **25**: 75-91.

Christensen, G.D., Baldassarri, L., Simpson, W.A. (1995). Methods for studying microbial colonization of plastics. In: *Methods in enzymology. Adhesion of microbial pathogens*. R.J. Doyle, I. Ofek (Eds). Orlando (FL), Academic Press. Vol. **253**, p. 477-500.

Conedera, G., Caprioli, A., Marangon, S., Luzzi, I., Ferrè, N. (1995). Infezioni da *Escherichia coli*: produttori di verocitotossine. *SUMMA*, **7**: 65-68.

Donelli, G., Fiorentini, C., Falzano, L., Fabbri, A., Boquet, P. (1995). *In vitro* studies of the mechanism of action of the cytotoxic necrotizing factor 1 from pathogenic *E. coli*. *Microecol. Ther.*, **23**: 107-110.

Dunn, S.J., Fiore, L., Werner, R.L., Cross, T.L., Broome, R.L., Ruggeri, F.M., Greenberg, H.B. (1995). Immunogenicity, antigenicity, and protection efficacy of baculovirus expressed VP4 trypsin cleavage products, VP5(1)* and VP8* from rhesus rotavirus. *Arch. Virol.*, **140**: 1969-1978.

Fabbri, A., Fiorentini, C., Fasano, A., Kaper, J.B., Donelli, G. (1995). *Vibrio cholerae* zonula occludens toxin (ZOT) reorganizes actin in cultured epithelial cells. *Microecol. Ther.*, **25**: 270-273.

Fantasia, M. (1995). Epidemiologia delle salmonellosi in Italia. In: *Salmonellosi umane ed animali: epidemiologia, patogenicità e biotecnologia*. Sassari, Gallizzi. (Quaderni dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sardegna; 8). p. 133-139.

Fasano, A., Fiorentini, C., Donelli, G., Uzzau, S., Kaper, J.B., Margaretten, K., Ding, X., Guandalini, S., Comstock, L. Goldblum, S.E. (1995). Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, **96**: 710-720.

Fiore, L., Dunn, S.J., Ridolfi, B., Ruggeri, F.M., Mackow, E.R., Greenberg, H.B. (1995). Antigenicity, immunogenicity and passive protection induced by immunization of mice with baculovirus-expressed VP7 protein from rhesus rotavirus. *J. Gen. Virol.*, **76**: 1981-1988.

Fiorentini, C., Boquet, P., Donelli, G. (1995). Interaction of cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) from pathogenic *E. coli* with mammalian cells. *Microecol. Ther.*, **25**: 256-259.

Fiorentini, C., Donelli, G., Matarrese, P., Fabbri, A., Paradisi, S., Boquet, P. (1995). *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor 1: evidence for induction of actin assembly by constitutive activation of the p21 Rho GTPase. *Infect. Immun.*, **63** (10): 3936-3944.

Goldoni, P., Castellani Pastoris, M., Cattani, L., Peluso, C., Sinibaldi, L., Orsi, N. (1995). Effect of monensin on the invasiveness and multiplication of *Legionella pneumophila*. *J. Med. Microbiol.*, **42**: 269-275.

Luzzi, I., Caprioli, A. (1995). Coliti batteriche. Nuovi e vecchi agenti eziologici. *Gastroenterol. Int.* (Ed. Italiana), **6** (2): 72-81.

Luzzi, I., Tozzi, A.E., Rizzoni, G., Niccolini, A., Benedetti, I., Minelli, F., Caprioli, A. (1995). Detection of serum antibodies to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O103 in patients with hemolytic-uremic syndrome. [Letter]. *J. Infect. Dis.*, **171**: 514-515.

Mastrantonio, P., Pantosti, A., Cerquetti, M., Molinari, A., Gelsosia, A., Donelli, G. (1995). *Clostridium difficile* and its surface proteins. *Microecol. Ther.*, **23**: 94-101.

Matarrese, P., Paradisi, S., Fabbri, A., Fiorentini, C., Donelli, G. (1995). A toxic factor from pathogenic *E. coli* strains enhances actin assembly in epithelial cultured cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **14** (Suppl.1): 78-79.

Simpson, W.A., Baldassarri, L., Christensen, G.D. (1995). The role of slime in the colonization of medical devices. In: *Infection control symposium: influence of medical devices design*. Conference proceedings. Bethesda (MD, USA), June 29-30 and July 1, 1992. Rockville (MD), US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. p. 12-26.

Superti, F., Diamanti, E., Giovannangeli, S., Dobi, V., Xhelili, L., Donelli, G. (1995). Electropherotypes of rotavirus strains causing gastroenteritis in infants and young children in Tirana, Albania, from 1988 to 1991. *Acta Virol.*, **39**: 257-261.

Superti, F., Donelli, G. (1995). Characterization of SA-11 rotavirus receptorial structures on the human colon carcinoma cell line HT-29. *J. Med. Virol.*, **47**: 421-428.

Superti, F., Marziano, M.L., Donelli, G., Marchetti, M., Seganti, L. (1995). Enhancement of rotavirus infectivity by saturated fatty acids. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **18** (2): 129-135.

Voglino, M.C., Baldassarri, L., Gelsosia, A., Di Rosa, R., Germinario, E., Fiocca, F., Bassoli, A., Donelli, G. (1995). Caratterizzazione microbiologica e morfologica di endoprotesi biliari espiantate in seguito ad occlusione. In: *Atti del Convegno "Giornata SIB '95"*. Novara, 30 giugno 1995. M. Cannas, P. Ferruti (Eds). Società Italiana Biomateriali. p. 57-60.

Rapporti tecnici:

Baldassarri, L., Gelsosia, A., Donelli, G. (1995). Interazioni tra materiali polimerici e microorganismi. In: *Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i biomateriali. Parte I*. A cura di L. Baldassarri, S. Caiazza, G. Donelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/20). p. 147-153.

Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i biomateriali. Parte I. (1995). A cura di L. Baldassarri, S. Caiazza, G. Donelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/20). 187 p.

Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i biomateriali. Parte II. (1995). A cura di L. Baldassarri, S. Caiazza, G. Donelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/20 Pt. 2). 60 p.

Sottoprogetto 6: Modelli animali

Adone, R., Ciuchini, F., Bianchi, R., Piccininno, G., Pistoia, C. (1995). Production and characterization of rabbit anti-idiotypic antibodies directed against a murine monoclonal anti-*B. abortus* antibodies. *Vet. Res. Commun.*, **19**: 457-461.

Bruni, R., Argentini, C., D'Ugo, E., Giuseppetti, R., Rapicetta, M. (1995). A PCR-based strategy for rapid mapping of hepadnavirus integrated sequences in hepatocellular carcinomas. *J. Virol. Methods*, **52**: 347-360.

Bruni, R., Argentini, C., D'Ugo, E., Giuseppetti, R., Ciccaglione, A.R., Rapicetta, M. (1995). Recurrence of WHV integration in the b3n locus in woodchuck hepatocellular carcinoma. *Virology*, **214**: 229-234.

Cassone, A., Boccanera, M., Adriani, D., Santoni, G., De Bernardis, F. (1995). Rats clearing a vaginal infection by *Candida albicans* acquire specific, antibody-mediated resistance to vaginal reinfection. *Infect. Immun.*, **63**: 2619-2625.

Cassone, A., De Bernardis, F., Pontieri, E., Carruba, G., Girmenia, C., Martino, P., Rodriguez, F., Quintos, G., Ponton, J. (1995). Biotype diversity of *Candida parapsilosis* and its relationship to the clinical source and experimental pathogenicity. *J. Infect. Dis.*, **171**: 967-975.

De Bernardis, F., Cassone, A., Sturtevant, J., Calderone, R. (1995). Expression of *Candida albicans* SAP-1 and SAP-2 in experimental vaginitis. *Infect. Immun.*, **63**: 1887-1892.

Dormont, D., Le Grand, R., Cranage, M., Greenaway, P., Hunsmann, G., Stahl Hennig, C., Rossi, G.B., Verani, P., Stott, J., Kitchin, P., Osterhaus, A., de Vries, P., Kurth, R., Norley, S., Heeney, J., Biberfeld, G., Putkonen, P. (1995). Protection of macaques against simian immunodeficiency virus infection with inactivated vaccines: comparison of adjuvants, doses and challenge viruses. *Vaccine*, **13**: 295-300.

Fiume, L., Di Stefano, G., Busi, C., Mattioli, A., Rapicetta, M., Giuseppetti, R., Ciccaglione, A.R., Argentini, C. (1995). Inhibition of woodchuck hepatitis virus replication by adenine arabinoside monophosphate coupled to lactosaminated poly-l-lysine and administered by intramuscular route. *Hepatology*, **22** (4): 1072-1077.

Gomez Morales, M.A., Ausiello, C.M., Urbani, F., Pozio, E. (1995). Crude extract and recombinant protein of *Cryptosporidium parvum* oocysts induce proliferation of human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *J. Infect. Dis.*, **172**: 211-216.

Guarino, A., Berni Canani, R., Casola, A., Pozio, E., Russo, R., Bruzzese, E., Fontana, M., Rubino, A. (1995). Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxic activity in CaCo-2 cells. *J. Infect. Dis.*, **171**: 976-983.

Sottoprogetto 7: Tecniche diagnostiche avanzate

Angelico, M., Gandin, C., Pescarmona, E., Rapicetta, M., Del Vecchio, C., Bini, A., Spada, E., Baroni, C.D., Capocaccia, L. (1995). Recombinant interferon- α and ursodeoxycholic acid *versus* interferon- α alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am. J. Gastroenterol.*, **90** (2): 263-269.

Argentini, C., D'Ugo, E., Bruni, R., Gluck, R., Giuseppetti, R., Rapicetta, M. (1995). Sequence and phylogenetic analysis of VP1 gene in two cell culture-adapted HAV strains from a unique pathogenic isolate. *Virus Genes*, **10** (1): 37-43.

Bandi, C., La Rosa, G., Bardin, M.G., Damiani, G., Comincini, S., Tasciotti, L., Pozio, E. (1995). Random amplified polymorphic DNA fingerprints of the eight taxa of *Trichinella* and their comparison with allozyme analysis. *Parasitology*, **110**: 401-407.

Beneduce, F., Pisani, G., Divizia, M., Panà, A., Morace, G. (1995). Complete nucleotide sequence of a cytopathic hepatitis A virus strain isolated in Italy. *Virus Res.*, **36**: 299-309.

Bernard, E., Ozouf, N., Toussaint-Gari, M., Marty, P., Pozio, E., Le Fichoux, Y., Dellamonica, P. (1995). Deux épidémies familiales de trichinose. *Méd. Mal. Infect.*, **25**: 611-614.

Budka, H., Aguzzi, A., Brown, P., Brucher, J.M., Bugiani, O., Collinge, J., Diringer, H., Gullotta, F., Haltia, M., Hauw, J.J., Ironside, J.W., Kretzschmar, H.A., Lantos, P.L., Masullo, C., Pocchiari, M., Schlote, W., Tateishi, J., Will, R.G. (1995). Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases). *Brain Pathol.*, **5**: 319-322.

Chiesi, A., Viglianti, M., Weimer, L.E., Vella, S. (1995). Neuromiopatie in corso di infezione da HIV. *G. Ital. AIDS*, **6** (3): 95-105.

D'Amelio, R., Stroffolini, T., Matricardi, P.M., Nisini, R., Tosti, M.E., Trematerra, M., Villano, U., Rapicetta, M., Mele, A. (1995). Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian air force recruits. *Scand. J. Infect. Dis.*, **27**: 12-14.

Delasnerie-Laupretre, N., Poser, S., Pocchiari, M., Wientjens, D.P.W.M., Will, R. (1995). Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. [Letter]. *Lancet*, **346**: 898.

Delfino, D., Chiofalo, M.S., Riggio, G., Angelici, M.C., Gramiccia, M., Gradoni, L., Iannello, D. (1995). Induction of interleukin 1 α in murine macrophages infected *in vitro* with different species and strains of Leishmania. *Microb. Pathogen.*, **18**: 73-80.

De Luca, A., Tamburini, E., Ortona, E., Mencarini, P., Margutti, P., Antinori, A., Visconti, E., Siracusano, A. (1995) Variable efficiency of three primer pairs for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by the polymerase chain reaction. *Mol. Cell. Probes*, **9**: 333-340.

Ercoli, L., Sarmati, L., El-Sawaf, G., Cochi, S., Lanti, T., Iudicone, P., Guglielmetti, M., Giannini, G., Galluzzo, C., Tomino, C., Andreoni, M., Vella, S. (1995). Plasma viremia titration and RNA quantitation in ICD-p24 negative HIV type-1 infected patients. *AIDS Res. Human Retroviruses*, **11** (10): 1203-1207.

Floridia, M., Vella, S. (1995). Nuovi farmaci per l'AIDS. Criteri metodologici, coinvolgimento dell'opinione pubblica e consenso informato. In: *AIDS. Problemi sanitari, sociali e morali*. A cura di S. Leone. Roma, Armando Editore. p. 93-104.

Gramiccia, M., Gradoni, L., Troiani, M. (1995). Heterogeneity among zymodemes of *Leishmania infantum* from HIV-positive patients with visceral leishmaniasis in South Italy. *FEMS Microbiol. Lett.*, **128**: 33-38.

Guarda, F., Castiglione, F., Agrimi, U., Cardone, F., Caracappa, S., Pocchiari, M. (1995). Bovine spongiform encephalopathy in Italy. *Eur. J. Vet. Pathol.*, **1** (2): 71-72.

Ingrosso, L., Ladogana, A., Pocchiari, M. (1995). Congo red prolongs the incubation period of scrapie-infected hamsters. *J. Virol.*, **69** (1): 506-508.

Ladogana, A., Liu, Q., Xi, Y.G., Pocchiari, M. (1995). Proteinase-resistant protein in human neuroblastoma cells infected with brain material from Creutzfeldt-Jakob patient. *Lancet*, **345**: 594-595.

Ortona, E., Margutti, P., De Luca, A., Tamburrini, E., Visconti, E., Siracusano, A. (1995). Genetic variability in different *Pneumocystis* isolates from man and rats. *Microbiologica*, **18**: 335-340.

Ortona, E., Siracusano, A., Castro, A., Riganò, R., Mühlischlegel, F., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Frosch, M. (1995). Use of a monoclonal antibody against the antigen B of *Echinococcus granulosus* for purification and detection of antigen B. *Appl. Parasitol.*, **36** (3): 220-225.

Pane, F., Buttò, S., Gobbo, M.L., Franco, M., Butteroni, C., Pastore, L., Maiorano, G., Foggia, A., Tullio Cataldo, P., Guarino, A., Tamburrini, E., Solinas, S., Piazza, M., Vecchio, G., Verani, P., Salvatore, F. (1995). Direct detection of proviral gag segment of human immunodeficiency virus in peripheral blood lymphocytes by colorimetric PCR assay as a clinical laboratory tool applied to different at-risk populations. *J. Clin. Microbiol.*, **33** (3): 641-647.

Pisani, G., Beneduce, F., Gauss-Müller, V., Morace, G. (1995). Recombinant expression of hepatitis A virus protein 3A: interaction with membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **221** (2): 627-638.

Pozio, E. (1995). Ecology of *Trichinella* parasites in Europe on the threshold of the third millennium. *Helminthologia*, **32**: 111-116.

Riganò, R., Profumo, E., Di Felice, G., Ortona, E., Teggi, A., Siracusano, A. (1995). *In vitro* production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from hydatid patients. *Clin. Exp. Immunol.*, **99**: 433-439.

Riganò, R., Profumo, E., Ioppolo, S., Notargiacomo, S., Ortona, E., Teggi, A., Siracusano, A. (1995). Immunological markers indicating the effectiveness of pharmacological treatment in human hydatid disease. *Clin. Exp. Immunol.*, **102**: 281-285.

Salvatore, M., Seeber, A.C., Nacmias, B., Petraroli, R., D'Alessandro, M., Sorbi, S., Pocchiari, M. (1995). Apolipoprotein E in sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.*, **199**: 95-98.

Vella, S. (1995). HIV pathogenesis and treatment strategies. *J. AIDS Human Retrovirol.*, **10** (Suppl. 1): S20-S23.

Vella, S. (1995). Immunological and virological markers in HIV infection. *AIDS Clin. Care*, **7** (5): 37-40.

Vella, S. (1995). Rationale and experience with reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors. *J. AIDS Human Retrovirol.*, **10** (Suppl. 1): S58-S61.

Vella, S. (1995). Update on antiretroviral therapy of HIV infection. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, **8** (3): 71-76.

Vella, S. (1995). Update on HIV protease inhibitors. *AIDS Clin. Care*, **7** (10): 82-88.

Vella, S., Floridia, M. (1995). La resistenza dell'HIV-1 agli antiretrovirali. *G. Ital. Mal. Infett.*, **1** (2): 73-84.

Vella, S., Floridia, M. (1995). Terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV. In: *Eroina, infezione da HIV e patologie correlate*. A cura di G. Serpelloni, G. Rezza, M. Gomma. Verona, Leonard Edizioni. p. 645-665.

Vella, S., Floridia, M., Pirillo, M.F., Ricciardulli, D. (1995). Viral resistance patterns: implications for combination therapy. *HIV and AIDS Current Trends*, **1** (3): 3-6.

Vella, S., Giuliano, M., Floridia, M., Chiesi, A., Tomino, C., Seeber, A., Barcherini, S., Bucciardini, R., Mariotti, S. (1995). Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. *AIDS*, **9**: 51-56.

Rapporti tecnici:

III Seminario di aggiornamento sull'epatite da HCV: diagnosi, epidemiologia, prevenzione e terapia. (1995). Istituto Superiore di Sanità. Roma, 23-24 gennaio 1995. Atti a cura di M. Rapicetta. (Rapporti ISTISAN, 95/1). 227 p.

Altre ricerche afferenti al Progetto "Patologia infettiva"

Arcieri, R., Schinaia, N., Farchi, F., Sciorelli, G. (1995). Caratteristiche epidemiologiche dei donatori di sangue HIV-positivi in Italia. *La Trasfusione del Sangue*, **40** (5): 269-275.

Buonaguro, L., Del Gaudio, E., Monaco, M., Greco, D., Corti, P., Beth-Giraldo, E., Buonaguro, F.M., Giraldo, G., Tamburini, M., Castello, G., Declich, S., Lukwiya, M., Sempala, G., Biryamwaho, B., Downing, R. (1995). Heteroduplex mobility assay and phylogenetic analysis of V3 region sequences of HIV-1 isolates from Gulu-Northern Uganda. *J. Virol.*, **69** (12): 7971-7981.

Cozzi Lepri, A., Pezzotti, P., Phillips, A.N., Petrucci, A., Rezza, G. (1995). Clinical staging system for AIDS patients. [Letter]. *Lancet*, **346**: 1103.

Dorrucci, M., Rezza, G., Vlahov, D., Pezzotti, P., Sinicco, A., Nicolosi, A., Lazzarin, A., Galai, N., Gafà, S., Pristerà, R., Angarano, G. (1995). Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. *AIDS*, **9**: 597-604.

Giuliani, M. (1995). La sorveglianza e il controllo delle malattie a trasmissione sessuale. In: *Atti del Corso "Le malattie infettive riemergenti"*. Roma, 5-7 aprile 1995. p. 43-55.

Giuliani, M., Suligoi, B. (1995). Le malattie sessualmente trasmesse: la realtà italiana. *La Colposcopia in Italia*, **2**: 4-7.

Rezza, G. (1995). Malattia da HIV. Periodo di incubazione e suoi determinanti. *G. Ital. Mal. Infett.*, 1 (4): 199-205.

Rezza, G., De Rose, A. (1995). Tossicodipendenza e infezione da HIV in Italia: i risultati di un sistema di sorveglianza nazionale basato sui servizi pubblici. *Fed. Med.*, 4 (Suppl.13): 41-45.

Sabbatani, S., Giorgi, L., Pipitone, E., Marri, E., Rezza, G. (1995). Cause di morte in una coorte di tossicodipendenti di Bologna: 1977-1994. *Boll. Farmacodipendenze Alcoolismo*, 3: 25-28.

Sabbatani, S., Pipitone, E., Marri, E., Giorgi, L., Sgnaolin, P., Rezza, G. (1995). Valutazione delle giornate di degenza e stima dei costi relativi di una coorte di tossicodipendenti HIV positivi e negativi. *Le Infezioni in Medicina*, 2: 81-90.

Spizzichino, L., Gattari, P., Zaccarelli, M., Casella, P., Valenzi, C., Rezza, G. (1995). HIV infection among injecting drug users from North Africa and the Middle East living in Rome. *Addict. Res.*, 1 (3): 57-62.

Suligoi, B. (1995). Attualità in tema di malattie sessualmente trasmesse. In: *Atti del Corso "Le malattie infettive riemergenti"*. Roma, 5-7 aprile 1995. p. 33-35.

Rapporti tecnici:

Lavreys, L., Declercq, E. (1995). *Networks for the surveillance of HIV infections in sentinel population: a concerted action project of the European Communities(DG XII)*. Brussels. Report June 1990 - December 1994. Brussels, Institute of Hygiene Epidemiology. (Report D/1995/2505/11).

[Per l'Italia hanno partecipato: B. Suligoi, M. Giuliani].

Progetto:
Patologia non infettiva

Sottoprogetto 1: Fisiopatologia cellulare

Ashany, D., Elkon, K.B., Migliaccio, G., Migliaccio, A.R. (1995). Functional characterization of lymphoid cells generated in serum-deprived culture stimulated with stem cell factor and interleukin 7 from normal and autoimmune mice. *J. Cell Physiol.*, **164**: 562-570.

Barone, P., Ragona, R., Viti, V. (1995). Variance estimation of damping factors by a Monte Carlo Markov Chain method. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. Nice (France), August 19-25, 1995. Vol. 3, p. 1945.

Coccia, E.M., Stellacci, E., Orsatti, R., Testa, U., Battistini, A. (1995). Regulation of ferritin H-chain expression in differentiating Friend leukemia cells. *Blood*, **86**: 1570-1579.

Condorelli, G.L., Testa, U., Valtieri, M., Vitelli, L., De Luca, A., Barberi, T., Montesoro, E., Campisi, S., Giordano, A., Peschle, C. (1995). Modulation of retinoblastoma gene in normal adult hematopoiesis: peak expression and functional role in advanced erythroid differentiation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **92**: 4808-4812.

Condorelli, G.L., Vitelli, L., Valtieri, M., Marta, I., Montesoro, E., Lulli, V., Baer, R., Peschle, C. (1995). Coordinate expression and developmental role of Id2 protein and TAL1/E2A heterodimer in erythroid progenitor differentiation. *Blood*, **86** (1): 164-175.

Dallocchio, F., Tomasi, M., Bellini, T. (1995). Activation of the Sendai virus protein by receptor binding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208** (1): 36-41.

EEC Concerted Research Project. (1995). Quality assessment in *in vivo* NMR spectroscopy: II. A protocol for quality assessment. Prepared by W.M.M.J. Bovée, S.F. Keevil, M.O. Leach, F. Podo. *Magn. Reson. Imaging*, **13** (1): 123-129.

Gabbianelli, M., Pelosi, E., Montesoro, E., Valtieri, M., Luchetti, L., Samoggia, P., Vitelli, L., Barberi, T., Testa, U., Lyman, S., Peschle, C. (1995). Multi-level effects of flt3 ligand on human hematopoiesis: expansion of putative stem cells and proliferation of granulomonocytic progenitors/monocytic precursors. *Blood*, **86** (5): 1661-1670.

Giampaolo, A., Pelosi, E., Valtieri, M., Montesoro, E., Sterpetti, P., Samoggia, P., Camagna, A., Mastroberardino, G., Gabbianelli, M., Testa, U., Peschle, C. (1995). HOXB gene expression and function in differentiating purified hematopoietic progenitors. *Stem Cells*, 13(Suppl. 1): 90-105.

Guerriero, R., Testa, U., Gabbianelli, M., Mattia, G., Montesoro, E., Macioce, G., Pace, A., Ziegler, B., Hassan, H.J., Peschle, C. (1995). Unilineage megakaryocytic proliferation and differentiation of purified hematopoietic progenitors in serum-free liquid culture. *Blood*, 86 (10): 3725-3736.

Guidoni, L., Viti, V., Guastadisegni, C., Balduzzi, M., Vittozzi, L. (1995). NMR characterization of a mitochondrial phospholipid adduct produced by chloroform metabolism *in vivo*. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. Nice (France), August 19-25, 1995. Vol. 3, p. 1740.

Harokopakis, E., Childers, N.K., Michalek, S.M., Zhang, S.S., Tomasi, M. (1995). Conjugation of cholera toxin or its B subunit to liposomes for targeted delivery of antigens. *J. Immunol. Methods*, 185: 31-42.

Howe, F.A., Canese, R., Podo, F., Vikhoff, B., Slotboom, J., Griffiths, J.R., Henriksen, O., Bovée, W.M.M.J. (1995). Quality assessment in *in vivo* NMR spectroscopy: V. Multicentre evaluation of prototype test objects and protocols for performance assessment in small bore MRS equipment. *Magn. Reson. Imaging*, 13 (1): 159-167.

Ippoliti, R., Lendaro, E., D'Agostino, I., Fiani, M.L., Guidarini, D., Vestri, S., Benedetti, P.A., Brunori, M. (1995). A chimeric saporin-transferrin conjugate compared to ricin toxin: role of the carrier in intracellular transport and toxicity. *FASEB J.*, 9: 1220-1225.

Keevil, S.F., Barbiroli, B., Collins, D.J., Danielsen, E.R., Hennig, J., Henriksen, O., Leach, M.O., Longo, R., Lowry, M., Moore, C., Moser, E., Segebarth, C., Bovée W.M.M.J., Podo, F. (1995). Quality assessment in *in vivo* NMR spectroscopy: IV. A multicentre trial of test objects and protocols for performance assessment in clinical NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Imaging*, 13 (1): 139-157.

Labbaye, C., Valtieri, M., Barberi, T., Meccia, E., Masella, B., Pelosi, E., Condorelli, G.L., Testa, U., Peschle, C. (1995). Differential expression and functional role of GATA-2, NF-E2 and GATA-1 in normal adult hematopoiesis. *J. Clin. Invest.*, 95: 2346-2358.

Leach, M.O., Collins, D.J., Keevil, S.F., Rowland, I., Smith, M.A., Henriksen, O., Bovée, W.M.M.J., Podo, F. (1995). Quality assessment in *in vivo* NMR spectroscopy: III. Clinical test objects: design, construction and solutions. *Magn. Reson. Imaging*, **13** (1): 131-137.

Mallozzi, C., Di Stasi, A.M.M., Minetti, M. (1995). Free radicals induce reversible membrane-cytoplasm translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in erythrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, **321** (2): 345-352.

Pacifici, R., Minetti, M., Zuccaro, P., Pietraforte, D. (1995). Morphine affects cytostatic activity of macrophages by the modulation of nitric oxide release. *Int. J. Immunopharmacol.*, **17** (9): 771-777.

Pietraforte, D., Mallozzi, C., Scorza, G., Minetti, M. (1995). Role of thiols in the targeting of *S*-nitroso thiols to red blood cells. *Biochemistry*, **34** (21): 7177-7185.

Pietraforte, D., Tritarelli, E., Testa, U., Minetti, M. (1995). Induction of nitric oxide release by gp 120 HIV-1 envelope glycoprotein involves the Mannan receptor of human blood macrophages. In: *The biology of nitric oxide. 4. Enzymology, biochemistry and immunology*. S. Moncada, M. Feelisch, R. Busse, E.A. Higgs (Eds). Portland Press Proceedings. p. 374-377.

Podo, F., Bovée, W.M.M.J., De Certaines, J., Leibfritz, D., Orr, J.S. (1995). Quality assessment in *in vivo* NMR spectroscopy: I. Introduction, objectives and activities. *Magn. Reson. Imaging*, **13** (1): 117-121.

Rosi, A., Guidoni, L., Luciani, A.M., Viti, V. (1995). Monitoring by ^{23}Na NMR of intracellular sodium concentration as a function of growth in cultured HeLa cells. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. Nice (France), August 19-25, 1995. Vol. 2, p. 1738.

Rubinstein, P., Dobrila, L., Rosenfield, R.E., Adamson, J.W., Migliaccio, G., Migliaccio, A.R., Taylor, P.E., Stevens, C.E. (1995). Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **92**: 10119-10122.

Testa, U., Conti, L., Sposi, N.M., Varano, B., Tritarelli, E., Malorni, W., Rainaldi, G., Peschle, C., Belardelli, F., Gessani, S. (1995). IFN- β selectively down regulates transferrin receptor expression in human peripheral blood macrophages by a post-translational mechanism. *J. Immunol.*, **155**: 427-435.

Viti, V., Ragona, R., Guidoni, L., Barone, P., Ricci, R., Barbarella, G. (1995). Quantification with modified Prony method of macromolecule and metabolite signals of *in vivo* ^1H NMR spectra from patients with brain pathologies. In: *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance and the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. Nice (France), August 19-25, 1995. Vol. 3, p. 1944.

Sottoprogetto 2: Immunologia

Afferni, C., Pini, C., Tinghino, R., Palumbo, S., Biocca, M.M., Bruno, G., Mari, A., Di Felice, G. (1995). Use of monoclonal antibodies in the standardization of *Parietaria judaica* allergenic extracts. *Biologicals*, **23**: 239-247.

Arancia, G., Molinari, A., Crateri, P., Stringaro, A., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Gomez, M.J., Torosantucci, A., Cassone, A. (1995). Noninhibitory binding of human interleukin-2-activated natural killer cells to the germ tube forms of *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, **63**(1): 280-288.

Boirivant, M., De Maria, R., Pica, R., Testi, R., Pallone, F., Strober, W. (1995). Human lamina propria mononuclear cells (LPMC) apoptosis in relation to different activation pathways. *Clin. Immunol. Immunopharmacol.*, **76**: S113.

Burgio, V.L., Fais, S., Boirivant, M., Perrone, A., Pallone, F. (1995). Peripheral monocytes and "naive" T cells recruitment and activation in Crohn's disease. *Gastroenterology*, **109**: 1029-1038.

Cianfriglia, M., Romagnoli, G., Tombesi, M., Poloni, F., Falasca, G., Di Modugno, F., Castagna, M., Chersi, A. (1995). P-glycoprotein epitope mapping. II. The murine monoclonal antibody MM6.15 to human multidrug-resistant cells binds with three distinct loops in the MDR1-P-glycoprotein extracellular domain. *Int. J. Cancer*, **61**: 142-147.

D'Argenio, G., Biancone, L., Cosenza, V., Della Valle, N., D'Armiento, F.P., Boirivant, M., Pallone, F., Mazzacca, G. (1995). Transglutaminases in Crohn's disease. *Gut*, **37**: 690-695.

Federico, R., Pini, C., Raiola, A., Tinghino, R., Angelini, R. (1995). Immunological cross reactivity of plant glycoproteins: maize polyamine oxidase, a cell wall glycoprotein. *Physiol. Mol. Biol. Plants*, **1**(1): 5-12.

Grimaldi, S., Giuliani, A., Giuliani, A., Ferroni, L., Lisi, A., Santoro, N., Pozzi, D. (1995). Engineered liposomes and virosomes for delivery of macromolecules. *Res. Virol.*, **146**: 289-293.

von Hunolstein, C., Efstratiou, A., La Valle, R., Gentili, G., Pestalozza, S., Mascellino, M.T., Rappuoli, R., Orefici, G., Cassone, A. (1995). An imported fatal case of diphtheria in Italy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **14**: 828-830.

Ludescher, C., Eisterer, W., Hilbe, W., Gotwald, M., Hofmann, J., Zabernigg, A., Cianfriglia, M., Thaler, J. (1995). Low frequency of activity of P-glycoprotein (P-170) in acute lymphoblastic leukemia compared to acute myeloid leukemia. *Leukemia*, **9**: 350-356.

Lucarelli, S., Frediani, T., Zingoni, A.M., Ferruzzi, F., Giardini, O., Quintieri, F., Barbato, M., D'Eufemia, P., Cardi, E. (1995). Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med.*, **45**: 93-97.

Luzzati, A.L., Giacomini, E., Giordani, L. (1995). Evaluation of the immunotoxicity of antiretroviral drugs using an *in vitro* method for the induction and measurement of a specific antibody response in human peripheral blood lymphocytes. *ATLA*, **23**: 191-196.

Pallone, F., Fais, S., Boirivant, M. (1995). The interferon system in inflammatory bowel disease. In: *Cytokines in inflammatory bowel disease*. C. Fiocchi (Ed.). R.G. Landes Company Publisher. Chapter 4, p. 57-68.

Petrini, C., Polichetti, A., Ramoni, C., Vecchia, P. (1995). Campi elettrici e magnetici a frequenze estremamente basse e sistema immunitario. *Ann. Ist. Super Sanità*, **31** (3): 369-380.

Poloni, F., Romagnoli, G., Cianfriglia, M., Felici, F. (1995). Isolation of antigenic mimics of MDR1-P-glycoprotein by phage-displayed peptides libraries. *Int. J. Cancer*, **61**: 727-731.

Ramoni, C., Dupuis, M.L., Vecchia, P., Polichetti, A., Petrini, C., Bersani, F., Capri, M., Cossarizza, A., Franceschi, C., Grandolfo, M. (1995). Human natural killer cytotoxic activity is not affected by *in vitro* exposure to 50-Hz sinusoidal magnetic fields. *Int. J. Radiat. Biol.*, **68** (6): 693-705.

Rivabene, R., Viora, M., Matarrese, P., Rainaldi, G., D'Ambrosio, A., Malorni, W. (1995). N-acetyl-cysteine enhances cell adhesion properties of epithelial and lymphoid cells. *Cell. Biol. Int.*, **19** (8): 681-686.

Sallusto, F., Cella, M., Danieli, C., Lanzavecchia, A. (1995). Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *J. Exp. Med.*, **182**: 389-400.

Sozzani, S., Sallusto, F., Luini, W., Zhou, D., Piemonti, L., Allavena, P., Van Damme, J., Valitutti, S., Lanzavecchia, A., Mantovani, A. (1995). Migration of dendritic cells in response to formyl peptides, C5a, and a distinct set of chemokines. *J. Immunol.*, **155**: 3292-3295.

Viora, M., Camponeschi, B. (1995). Down-regulation of interleukin-2 receptor gene activation and protein expression by dideoxynucleoside analogs. *Cell. Immunol.*, **163**: 289-295.

Wirz, M., Puccinelli, M., Mele, C., Gentili, G. (1995). Immunity to diphtheria in the 4-70 year age group in Italy. *Vaccine*, **13** (8): 771-773.

Sottoprogetto 3: Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo

Auricchio, S., Maiuri, L., Picarelli, A., De Vincenzi, M. (1995). Definition of the initial immunological modifications, upon gliadin challenge, in the small intestine of celiacs. *Gastroenterology*, **108** (4): 869.

Caprari, P., Bozzi, A., Malorni, W., Bottini, A., Iosi, F., Santini, M.T., Salvati, A.M. (1995). Junctional sites of erythrocyte skeletal proteins are specific targets of *tert*-butylhydroperoxide oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.*, **94**: 243-258.

Chelucci, C., Hassan, H.J., Locardi, C., Bulgarini, D., Pelosi, E., Mariani, G., Testa, U., Federico, M., Valtieri, M., Peschle, C. (1995). *In vitro* human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single-cell culture. *Blood*, **85** (5): 1181-1187.

Condorelli, G.L., Vitelli, L., Valtieri, M., Marta, I., Montesoro, E., Lulli, V., Baer, R., Peschle, C. (1995). Coordinate expression and developmental role of Id2 protein and TAL1/E2A heterodimer in erythroid progenitor differentiation. *Blood*, **86** (1): 164-175.

De Vincenzi, M. (1995). Attività protettiva dei chitosani nella celiachia. In: *Atti del II Congresso nazionale di chimica degli alimenti*. Taormina, 24-27 maggio 1995. p. 1183-1189.

De Vincenzi, M., Dessì, M.R., Mancini, E. (1995). Agglutinating activity of wheat gliadin peptides fractions in coeliac disease. *Toxicology*, **96**: 29-35.

De Vincenzi, M., Lucchetti, R., Paone, F. (1995). Ibridizzazione dei cereali. In: *Atti del Congresso nazionale sulla malattia celiaca*. Ostia, 17 marzo 1995. p. 57-60.

De Vincenzi, M., Lucchetti, R., Paone, F. (1995). Malassorbimento da glutine. In: *Atti del Congresso nazionale sulla malattia celiaca*. Ostia, 17 marzo 1995. p. 49-55.

De Vincenzi, M., Maiorana, F., Dessì, M.R. (1995). Monographs on raw aromatic materials used in food. Part IV. *Fitoterapia*, **66** (3): 203-210.

De Vincenzi, M., Maiuri, L., Giovannini, C. (1995). Cytotoxic effect of prolamin derived-peptides on *in vitro* cultures of cell-line CaCo-2. Implications for coeliac disease. *Toxicology in Vitro*, **9**: 251-255.

Grignani, F., Testa, U., Fagioli, M., Barberi, T., Masciulli, R., Mariani, G., Peschle, C., Pelicci, P.G. (1995). Promyelocytic leukemia-specific PML-retinoic acid α receptor fusion protein interferes with erythroid differentiation of human erythroleukemia K562 cells. *Cancer Res.*, **55**: 440-443.

Guerriero, R., Testa, U., Gabbianelli, M., Mattia, G., Montesoro, E., Macioce, G., Pace, A., Ziegler, B., Hassan, H.J., Peschle, C. (1995). Unilineage megakaryocytic proliferation and differentiation of purified hematopoietic progenitors in serum-free liquid culture. *Blood*, **86** (10): 3725-3736.

Labbaye, C., Valtieri, M., Barberi, T., Meccia, E., Masella, B., Pelosi, E., Condorelli, G.L., Testa, U., Peschle, C. (1995). Differential expression and functional role of GATA-2, NF-E2 and GATA-1 in normal adult hematopoiesis. *J. Clin. Invest.*, **95**: 2346-2358.

Lucchetti, R., De Vincenzi, M. (1995). Gluten-sensitive enteropathy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (3): 323-336.

Masciulli, R., Testa, U., Barberi, T., Samoggia, P., Tritarelli, E., Pustorino, R., Mastroberardino, G., Camagna, A., Peschle, C. (1995). Combined vitamin D₃/retinoid acid induction of human promyelocytic cell lines: enhanced phagocytic cell maturation and hybrid granulomacrocytic phenotype. *Cell Growth Differ.*, **6**: 493-503.

Sottoprogetto 4: Malattie cardiovascolari e degenerative

Botham, K.M., Mayes, P.A., Avella, M., Cantafora, A., Bravo, E. (1995). Comparison of the lipolysis of chylomicron remnants derived from corn oil or olive oil by hepatic lipase *in vitro*. *Biochem. Soc. Trans.*, **23**: 284S.

Bravo, E., Ortù, G., Cantafora, A., Botham, K.M. (1995). The effect of cyclic AMP on the biliary secretion of taurocholic acid in the perfused rat liver. *Biochem. Soc. Trans.*, **23**: 575S.

Bravo, E., Ortù, G., Cantafora, A., Lambert, M.S., Avella, M., Mayes, P.A., Botham, K.M. (1995). Comparison of the hepatic uptake and processing of cholesterol from chylomicrons of different fatty acid composition in the rat *in vivo*. *Biochim. Biophys. Acta*, **1258**: 328-336.

Cantafora, A., Masella, R. (1995). Analysis of phospholipids. In: *Methods in biliary research*. M. Muraca (Ed.). Boca Raton (FL, USA), CRC Press. p. 141-152.

Di Biase, A., Salvati, S., Quaresima, T., Pieroni, F., Grisolia, A., Cambiaso, P., Cappa, M. (1995). C24:0/C22:0 ratio in plasma sphingomyelin as a practical tool for the diagnosis of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Clin. Chem. Enzymol. Commun.*, **7**: 35-40.

Giaccari, A., Morviducci, L., Zorretta, D., Sbraccia, P., Leonetti, F., Caiola, S., Buongiorno, A.M., Bonadonna, R.C., Tamburano, G. (1995). *In vivo* effects of glucosamine on insulin secretion and insulin sensitivity in the rat: possible relevance to the maladaptive responses to chronic hyperglycaemia. *Diabetologia*, **38**: 518-524.

Marotta, T., Ferrara, L.A., Di Marino, L., Mancini, M., Annuzzi, G., Russo, O., D'Orta, G., Lucarelli, C., Rossi, F. (1995). Factors affecting lipoprotein lipase in hypertensive patients. *Metab. Clin. Exp.*, **44**: 712-718.

Masella, R., Cantafora, A., Maffi, D., Volpe, R., Ginnetti, M.G., Ricci, G., Mace, N.L., Buxton, G.M., Peterson, S.W. (1995). Insulin receptor processing and lipid composition of erythrocyte membrane in patients with hyperlipidemia. *J. Biomed. Sci.*, **2**: 242-248.

Masella, R., Pignatelli, E., Marinelli, T., Modesti, D., Verna, R., Cantafora, A. (1995). Age-related variations in plasma and liver lipids of Yoshida rats: a comparison with Wistar rats. *Comp. Biochem. Physiol.*, **111B** (2): 319-327.

Sottoprogetto 5: Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo

Gabriele, L., Kaido, T., Woodrow, D., Moss, J., Ferrantini, M., Proietti, E., Santodonato, L., Rozera, C., Maury, C., Belardelli, F., Gresser, I. (1995). The local and systemic response of mice to interferon α 1 transfected Friend leukemia cells. *Am. J. Pathol.*, **147**: 445-460.

Giampaolo, A., Pelosi, E., Valtieri, M., Montesoro, E., Sterpetti, P., Samoggia, P., Camagna, A., Mastroberardino, G., Gabbianelli, M., Testa, U., Peschle, C. (1995). HOXB gene expression and function in differentiating purified hematopoietic progenitors. *Stem Cells*, **13**(Suppl. 1): 90-105.

Kaido, T., Bandu, M.T., Maury, C., Ferrantini, M., Belardelli, F., Gresser, I. (1995). IFN- α gene transfection completely abolishes the tumorigenicity of murine B16 melanoma cells in allogeneic DBA/2 mice and decreases their tumorigenicity in syngeneic C57BL/6 mice. *Int. J. Cancer*, **60**: 1-9.

Li, S., Okamoto, T., Chun, M., Sargiacomo, M., Casanova, J.E., Hansen, S.H., Nishimoto, I., Lisanti, M.P. (1995). Evidence for a regulated interaction between heterotrimeric G proteins and caveolin. *J. Biol. Chem.*, **270** (26): 15693-15701.

Lisanti, M.P., Tang, Z.L., Scherer, P.E., Kübler, E., Koleske, A.J., Sargiacomo, M. (1995). Caveolae, transmembrane signalling and cellular transformation. *Mol. Membrane Biol.*, **12**: 121-124.

Lisanti, M.P., Tang, Z.L., Scherer, P.E., Sargiacomo, M. (1995). Caveolae purification and glycosylphosphatidylinositol-linked protein sorting in polarized epithelia. In: *Methods in enzymology*. P.J. Casey, J.E. Buss (Eds). New York, Academic Press. Vol. **250**, p. 655-668.

Lisanti, M.P., Sargiacomo, M. (1995). Biotinylation and analysis of membrane-bound and soluble proteins. *Curr. Protoc. Immunol.*, **8**: 1/8-16/8.

Lisanti, M.P., Sargiacomo, M., Scherer, P.E. (1995). Caveolin, a principal component of caveolae membranes. *Transduction Laboratories Insights*, **1**: 1-2.

Lisanti, M.P., Scherer, P.E., Tang, Z.L., Kübler, E., Koleske, A.J., Sargiacomo, M. (1995). Caveolae and human disease: functional roles in transcytosis, potocytosis, signalling and cell polarity. *Sem. Dev. Biol.*, **6** (1): 47-58.

Perrotti, D., Melotti, P., Skorski, T., Casella, I., Peschle, C., Calabretta, B. (1995). Overexpression of the zinc finger protein MZFI inhibits hematopoietic development from embryonic stem cells: correlation with negative regulation of CD34 and c-myb promoter activity. *Mol. Cell. Biol.*, **15** (11): 6075-6087.

Sala, A., Bellon, T., Melotti, P., Peschle, C., Calabretta, B. (1995). Inhibition of erythro-myeloid differentiation by constitutive expression of a DNA binding-deficient c-myb mutant: implication for c-myb function. *Blood*, **86** (9): 3404-3412.

Sargiacomo, M., Scherer, P.E., Tang, Z.L., Kübler, E., Song, K.S., Sanders, M.C., Lisanti, M.P. (1995). Oligomeric structure of caveolin: implications for caveolae membrane organization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **92**: 9407-9411.

Scambia, G., Testa, U., Benedetti Panici, P., Foti, E., Martucci, R., Gadducci, A., Perillo, A., Facchini, U., Peschle, C., Mancuso, S. (1995). Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, **71**: 354-356.

Scherer, P.E., Tang, Z., Chun, M., Sargiacomo, M., Lodish, H.F., Lisanti, M.P. (1995). Caveolin isoforms differ in their N-terminal protein sequence and subcellular distribution. *J. Biol. Chem.*, **270** (27): 16395-16401.

Venturelli, D., Martinez, R., Melotti, P., Casella, I., Peschle, C., Cucco, C., Spampinato, G., Darzynkiewicz, Z., Calabretta, B. (1995). Overexpression of DR-nm23, a protein encoded by a member of the nm23 gene family, inhibits granulocyte differentiation and induces apoptosis in 32Dc13 myeloid cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **92**: 7435-7439.

Sottoprogetto 6: Meccanismo di azione di agenti con attività antitumorale

Abbracchio, M.P., Ceruti, S., Barbieri, D., Franceschi, C., Malorni, W., Biondo, L., Burnstock, G., Cattabeni, F. (1995). A novel action for adenosine: apoptosis of astroglial cells in rat brain primary cultures. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **213** (3): 908-915.

Agostinelli, E., Arancia, G., Calcabrini, A., Matarrese, P., Mondovi, B., Pietrangeli, P. (1995). Hyperthermia-induced biochemical and ultrastructural modifications in cultured cells. *Exp. Oncol.*, **17**: 269-276.

Calcabrini, A., Molinari, A., Meschini, S., Arancia, G. (1995). Intracellular accumulation and distribution of iododoxorubicin in sensitive and resistant cultured cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **14** (1): 80-82.

Caprari, P., Bozzi, A., Malorni, W., Bottini, A., Iosi, F., Santini, M.T., Salvati, A.M. (1995). Junctional sites of erythrocyte skeletal proteins are specific targets of *tert*-butylhydroperoxide oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.*, **94**: 243-258.

Ceruti, S., Cattabeni, F., Burnstock, G., Barbieri, D., Monti, D., Franceschi, C., Malorni, W., Abbracchio, M.P. (1995). 2-chloroadenosine-induced apoptosis in rat brain neuron-glia primary cultures. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **87** (1): 45-46.

Chelucci, C., Hassan, H.J., Locardi, C., Bulgarini, D., Pelosi, E., Mariani, G., Testa, U., Federico, M., Valtieri, M., Peschle, C. (1995). *In vitro* human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single-cell culture. *Blood*, **85** (5): 1181-1187.

Condorelli, G.L., Testa, U., Valtieri, M., Vitelli, L., De Luca, A., Barberi, T., Montesoro, E., Campisi, S., Giordano, A., Peschle, C. (1995). Modulation of retinoblastoma gene in normal adult hematopoiesis: peak expression and functional role in advanced erythroid differentiation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **92**: 4808-4812.

Condorelli, G.L., Vitelli, L., Valtieri, M., Marta, I., Montesoro, E., Lulli, V., Baer, R., Peschle, C. (1995). Coordinate expression and developmental role of Id2 protein and TAL1/E2A heterodimer in erythroid progenitor differentiation. *Blood*, **86** (1): 164-175.

Cossarizza, A., Franceschi, C., Monti, D., Salvioli, S., Bellesia, E., Rivabene, R., Biondo, L., Rainaldi, G., Tinari, A., Malorni, W. (1995). Protective effect of *N*-acetylcysteine in tumor necrosis factor α -induced apoptosis in U937 cells: the role of mitochondria. *Exp. Cell Res.*, **220**: 232-240.

Gabbianelli, M., Pelosi, E., Montesoro, E., Valtieri, M., Luchetti, L., Samoggia, P., Vitelli, L., Barberi, T., Testa, U., Lyman, S., Peschle, C. (1995). Multi-level effects of flt3 ligand on human hematopoiesis: expansion of putative stem cells and proliferation of granulomonocytic progenitors/monocytic precursors. *Blood*, **86** (5): 1661-1670.

Giampaolo, A., Pelosi, E., Valtieri, M., Montesoro, E., Sterpetti, P., Samoggia, P., Camagna, A., Mastroberardino, G., Gabbianelli, M., Testa, U., Peschle, C. (1995). HOXB gene expression and function in differentiating purified hematopoietic progenitors. *Stem Cells*, **13** (Suppl. 1): 90-105.

Ginanni Corradini, S., Arancia, G., Calcabrini, A., Della Guardia, P., Baiocchi, L., Nistri, A., Giacomelli, L., Angelico, M. (1995). Lamellar bodies coexist with vesicles and micelles in human gallbladder bile. Ursodeoxycholic acid prevents cholesterol crystal nucleation by increasing biliary lamellae. *J. Hepatol.*, **22**: 642-657.

Greco, G., Gabriele, L., Rozera, C., Venditti, M., Belardelli, F., Proietti, E. (1995). Correlation between the sensitivity or resistance to IL-2 and the response to cyclophosphamide of 4 tumors transplantable in the same mouse host. *Int. J. Cancer*, **62**: 184-190.

Gresser, I., Maury, C., Kaido, T., Bandu, M.T., Tovey, M.G., Manoury, M.T., Fantuzzi, L., Gessani, S., Greco, G., Belardelli, F. (1995). The essential role of endogenous IFN α/β in the anti-metastatic action of sensitized T lymphocytes in mice injected with Friend erythroleukemia cells. *Int. J. Cancer*, **63**: 726-731.

Labbaye, C., Valtieri, M., Barberi, T., Meccia, E., Masella, B., Pelosi, E., Condorelli, G.L., Testa, U., Peschle, C. (1995). Differential expression and functional role of GATA-2, NF-E2 and GATA-1 in normal adult hematopoiesis. *J. Clin. Invest.*, **95**: 2346-2358.

Lucia, M.B., Cauda, R., Landay, A.L., Malorni, W., Donelli, G., Ortona, L. (1995). Transmembrane P-glycoprotein (P-gp/P-170) in HIV infection: analysis of lymphocyte surface expression and drug-unrelated function. *AIDS Res. Human Retroviruses*, **11** (8): 893-901.

Lucia, M.B., Cauda, R., Malorni, W., Rainaldi, G., Tumbarello, M., Tacconelli, E., Rumi, C., Donelli, G., Ortona, L. (1995). P-170 glycoprotein (P-170) is involved in the impairment of natural killer cell-mediated cytotoxicity in HIV⁺ patients. *Immunol. Lett.*, **47**: 223-226.

Malorni, W., Rivabene, R., Matarrese, P. (1995). The antioxidant N-acetyl-cysteine protects cultured epithelial cells from menadione-induced cytopathology. *Chem. Biol. Interact.*, **96**: 113-123.

Malorni, W., Rivabene, R., Rainaldi, G., Santini, M.T., Donelli, G. (1995). Tumor necrosis factor α induces apoptosis in HIV-infected U937 cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **14** (1 Suppl.): 118-119.

Malorni, W., Rivabene, R., Straface, E., Rainaldi, G., Monti, D., Salvioli S., Cossarizza, A., Franceschi, C. (1995). 3-aminobenzamide protects cells from UV-B-induced apoptosis by acting on cytoskeleton and substrate adhesion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **207** (2): 715-724.

Rivabene, R., Viora, M., Matarrese, P., Rainaldi, G., D'Ambrosio, A., Malorni, W. (1995). N-acetyl-cysteine enhances cell adhesion properties of epithelial and lymphoid cells. *Cell Biol. Int.*, **19** (8): 681-686.

Santini, M.T., Cametti, C., Paradisi, S., Straface, E., Donelli, G., Indovina, P.L., Malorni, W. (1995). A 50Hz sinusoidal magnetic field induces changes in the membrane electrical properties of K562 leukemic cells. *Bioelectrochem. Bioenerget.*, **36**: 39-45.

Santini, M.T., Cametti, C., Zimatore, G., Malorni, W., Benassi, M., Gentile, F.P., Floridi, A., Indovina, P.L. (1995). A dielectric relaxation study on the effects of the antitumor drugs lonidamine and rhein on the membrane electrical properties of Ehrlich ascites tumor cells. *Anticancer Res.*, **15**: 29-36.

Santini, M.T., Malorni, W., Zicari, C., Paradisi, S., Straface, E., Indovina, P.L. (1995). Fusinè as a specific probe for the determination of molecular oxygen concentration in cells. *Biochim. Biophys. Acta*, **1243**: 110-116.

Sarti, P., Molinari, A., Arancia, G., Meloni, A., Citro, G. (1995). A modified spectroscopic method for the determination of the transbilayer distribution of phosphatidylethanolamine in soya-bean asolectin small unilamellar vesicles. *Biochem. J.*, **312**: 643-648.

Straface, E., Santini, M.T., Donelli, G., Giacomoni, P.U., Malorni, W. (1995). Vitamin E prevents UVB-induced cell blebbing and cell death in A431 epidermoid cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, **68** (5): 579-587.

Testa, U., Conti, L., Sposi, N.M., Varano, B., Tritarelli, E., Malorni, W., Samoggia, P., Rainaldi, G., Peschle, C., Belardelli, F., Gessani, S. (1995). IFN- β selectively down-regulates transferrin receptor expression in human peripheral blood macrophages by a post-translational mechanism. *J. Immunol.*, **155**: 427-435.

Tropea, F., Troiano, L., Monti, D., Lovato, E., Malorni, W., Rainaldi, G., Mattana, P., Visconti, G., Ingletti, M.C., Portolani, M., Cermelli, C., Cossarizza, A., Franceschi, C. (1995). Sendai virus and herpes virus type 1 induce apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells. *Exp. Cell Res.*, **218**: 63-70.

Zupi, G., Molinari, A., D'Agnano, I., Meschini, S., Del Bufalo, D., Matarrese, P., Candiloro, A., Calcabrini, A., Citro, G., Arancia, G. (1995). Adriamycin resistance modulation induced by Lonidamine in human breast cancer cells. *Anticancer Res.*, **15**: 2469-2478.

Sottoprogetto 7: Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche

Barbaro, V., Bartolini, P., Bernarducci, R. (1995). Home care system for the remote monitoring of pacemaker implanted patients. In: *Health telematics '95*. Ischia (Italy). p. 31-36.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Altamura, G., Ammirati, F., Santini, F. (1995). GSM cellular phone: a potential risk for pacemaker implanted patients. G. Altamura, F. Ammirati (Eds). *PACE*, **18** (5, Part 2): 1188.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Santini, F. (1995). Do European GSM mobile cellular phones pose a potential risk to pacemaker patients? *PACE*, **18** (6): 1218-1224.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Santini, F. (1995). GSM and tacs cellular phones can alter pacemaker function. In: *Proceedings of the 17. Annual meeting*. Boston (Ma, USA), June 18-22, 1995. p. 24-26.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M., Palombo, A. (1995). Approaching comparability and results of pulsatile flow *in vitro* testing of prosthetic heart valves. *J. Med. Engin. Technol.*, **19** (4): 115-118.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M., Palombo, A. (1995). Evaluation of tilting disk valves after fatigue life testing: preliminary results within a comparison programme. *Artif. Organs*, **19** (9): 921-927.

Bertolini, C., D'Annunzio, V., Torre, M. (1995). Analisi computerizzata del cammino in riabilitazione neuromotoria. In: *Atti del IX Meeting nazionale in riabilitazione neuromotoria e I° Congresso internazionale sulla realtà virtuale in riabilitazione*. Gubbio, 13-18 giugno 1994. Roma, Istituto Italiano di Medicina Sociale Editore. p. 99-112.

Caiazza, S., Bedini, R., De Angelis, G., Formisano, G., Vasco, P., Barrucci, S., Colangelo, P. (1995). Mechanical and ultrastructural evaluation of bone-implant interface after collagen membrane guided regeneration in rabbits. In: *Materials in clinical application*. P. Vincenzini (Ed.). *Adv. Sci. Technol.*, **12**: 611-616.

Falsini, B., Porciatti, V., Fadda, A., Merendino, E., Iarossi, G.C., Cermola, S. (1995). The first and second harmonics of the macular flicker electroretinogram: differential effects of retinal diseases. *Documenta Ophthalmologica*, **95**: 157-167.

Giacomozzi, C., Macellari, V., Mulder, T., Leardini, A., Bulgheroni, M. (1995). A clinical system for motor disability assessment. In: *Proceedings of the 3rd European conference on engineering and medicine*. Florence (Italy), April 30 - May 3, 1995. p. 419.

Giacomozzi, C., Macellari, V., Saggini, R. (1995). Correlations, asymmetric and normalizing factors for spatial-temporal measurement of gait. In: *Proceedings of the XV Congress of the International Society of Biomechanics*. Jyvaskyla (Finland), July 2-6, 1995. p. 318-319.

Macellari, V., Torre, M., Rossi, D., Valentini, P. (1995). AMiCa: an instrument for the functional evaluation of the ankle joint. In: *Proceedings of the XV Congress of the International Society of Biomechanics*. Jyvaskyla (Finland), July 2-6, 1995. p. 282-283.

Macellari, V., Torre, M., Valentini, P., Rossi, D., Steindler, R. (1995). AMiCa: un'apparecchiatura per l'analisi funzionale dell'articolazione della caviglia. In: *Atti del II Congresso nazionale di misure meccaniche e termiche*. Bressanone (BZ), 19-21 giugno 1994. p. 135-145.

Pintucci, S., Pintucci, F., Cecconi, M., Caiazza, S. (1995). New Dacron tissue colonizable keratoprosthesis: clinical experience. *Br. J. Ophthalmol.*, 79: 825-829.

Rapporti tecnici:

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M. (1995). *Introduzione allo studio delle protesi vascolari*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/18). 49 p.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M. (1995). *Laser doppler anemometry to investigate flows: fundamentals and applications to the study of prosthetic heart valves*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/2). 38 p.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M. (1995). *Software per la gestione dei duplicatori di impulso usati nelle prove in vitro a flusso pulsatile delle valvole cardiache protetiche*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/26). 64 p.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Grigioni, M., Macchia, F.P. (1995). *Principi di base per lo studio in vitro a flusso continuo delle valvole cardiache protetiche*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/32). 64 p.

Caiazza, S. (1995). Biocompatibilità ed usi dei perfluorocarbonati (PFC) in emulsione e liquidi. In: *Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i biomateriali. Parte II*. A cura di L. Baldassarri, S. Caiazza e G. Donelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/20 Pt. 2). p. 20-38.

Caiazza, S. (1995). Materiali naturali biodegradabili: il collagene nella rigenerazione guidata dei tessuti. In: *Biocompatibilità di dispositivi medici impiantabili: interazione dei sistemi biologici con i biomateriali. Parte II*. A cura di L. Baldassarri, S. Caiazza e G. Donelli. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/20 Pt. 2). p. 55-60.

Giacomozzi, C., Macellari, V., Saggini, R. (1995). *Spatial-temporal parameters of gait*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/36). 56 p.

Sottoprogetto 8: Biologia e fisiopatologia comportamentale

Alleva, E., Petrucci, S., Ricceri, L. (1995). Evaluating the social behaviour of rodents: laboratory, semi-naturalistic and naturalistic approaches. In: *Behavioural brain research in naturalistic and semi-naturalistic settings*. E. Alleva, A. Fasolo, H.P. Lipp, L. Nadel, L. Ricceri (Eds). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. (NATO ASI Series D; 82). p. 359-374.

Aloe, L., Musi, B., Micera, A., Santucci, D., Tirassa, P., Alleva, E. (1995). NGF antibody production as a result of repeated psychosocial stress in adult mice. *Neurosci. Res. Commun.*, **16** (1): 19-28.

Arcieri, R., Puopolo, M., Baudo, F., Chiarotti, F., De Rosa, V., Schinaia, N., Mori, P.G., Ghirardini, A., Italian Group of Congenital Coagulopathies. (1995). The impact of antiviral therapy with zidovudine: a retrospective study on HIV-positive hemophiliacs in Italy. *Haematologica*, **80**: 25-30.

Behavioural brain research in naturalistic and semi-naturalistic settings. (1995). E. Alleva, A. Fasolo, H.P. Lipp, L. Nadel, L. Ricceri (Eds). Dordrecht (The Netherlands), Kluwer Academic Publishers. (NATO ASI Series D; 82). 466 p.

Bignami, G., Dell'Omoo, G., Alleva, E. (1995). Species specificity of organ toxicity: behavioral differences. In: Toxicology in transition. Proceedings of the 1994 EUROTOX congress. Basel, August 21-24, 1994. G.H. Degen, J.P. Seiler, P. Bentley (Eds). *Arch. Toxicol.*, **17** (Suppl.): 375-394.

Calamandrei, G., Alleva, E. (1995). Nerve growth factor and cholinergic development. Biochemical levels in approach/withdrawal processes. In: *Behavioral development, concepts of approach/withdrawal and integrative levels*. K. Hood, G. Greenberg, E. Tobach (Eds). New York, Garland Publishing. p. 131-152.

Calamandrei, G., Alleva, E. (1995). Neuronal growth factors, neurotrophins and memory deficiency. *Behav. Brain Res.*, **66**: 129-132.

Cangemi, V., Volpino, P., D'Andrea, N., Chiarotti, F., Tomassini, R., Piat, G. (1995). Results of surgical treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, **9**: 352-359.

Carere, C., Dell'Omoo, G., Alleva, E. (1995). Ruoli parentali e presenza al nido durante il periodo d'incubazione nel rondone comune (*Apus apus*): dati preliminari. *Ric. Biol. Selvaggina*, **22** (Suppl.): 125-129.

Caretta, Q., Voci, P., Bilotta, F., Luzi, G., Chiarotti, F., Accocia, M.C., Mercanti, C., Marino, B. (1995). Risk factors of incomplete distribution of cardioplegic solution during coronary artery grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **109** (3): 439-447.

Cordiali Fei, P., Solmone, M., Vanacore, P., Giglio, A., Bonifati, C., Carducci, M., Mussi, A., Chiarotti, F., Ameglio, F. (1995). CD4 lymphocyte enumeration: comparison between flow cytometry and enzyme immunoassay. *Cytometry*, **22**: 70-74.

Dell'Omoo, G., Fiore, M., Petrucci, S., Alleva, E., Bignami, G. (1995). Neurobehavioral development of CD-1 mice after combined gestational and postnatal exposure to ozone. *Arch. Toxicol.*, **69**: 608-616.

Dell'Omoo, G., Wolfer, D., Alleva, E., Lipp, H.P. (1995). Developmental exposure to ozone induces subtle changes in swimming navigation of adult mice. *Toxicol. Lett.*, **8**: 91-99.

Fiore, M., Dell'Omoo, G., Alleva, E., Lipp, H.M. (1995). A comparison of behavioural effects of prenatally administered oxazepam in mice exposed to open-fields in the laboratory and the real world. *Psychopharmacology*, **122**: 72-77.

Ghirardini, A., Puopolo, M., Rossetti, G., Mancuso, G., Perugini, L., Piseddu, G., Chiarotti, F., for the Italian Group on Congenital Coagulopathies. (1995). Survival after AIDS among Italian haemophiliacs with HIV infection. *AIDS*, **9**: 1351-1356.

Laviola, G., Alleva, E. (1995). Sibling effects on the behavior of infant mouse litters (*Mus domesticus*). *J. Comp. Psychol.*, **109** (1): 68-75.

Laviola, G., Wood, R.D., Kuhn, C., Francis, R., Spear, L.P. (1995). Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275** (1): 345-357.

Petrucci, S., Chiarotti, F., Alleva, E., Laviola, G. (1995). Limited changes of mouse maternal care after prenatal oxazepam: dissociation from pup-related stimulus perception. *Psychopharmacology*, **122**: 58-65.

Petrucci, S., Fiore, M., Dell'Omoo, G., Alleva, E. (1995). Exposure to ozone inhibits isolation-induced aggressive behavior of adult CD-1 male mice. *Aggressive Behav.*, 21: 387-396.

Petrucci, S., Fiore, M., Dell'Omoo, G., Bignami, G., Alleva, E. (1995). Medium and long-term behavioral effects in mice of extended gestational exposure to ozone. *Neurotoxicol. Teratol.*, 17 (4): 463-470.

Queyras, A.M.L., Vitale, A. (1995). Methodological and ethical considerations on the use of telemetry in the study of behavioural responses of monkeys to environmental challenges. In: *Behavioural brain research in naturalistic and semi-naturalistic settings*. E. Alleva, A. Fasolo, H.P. Lipp, L. Nadel, L. Ricceri (Eds). Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. (NATO ASI Series D; 82). p. 425-433.

Terranova, M.L., Laviola, G. (1995). Individual differences in mouse behavioural development: effects of precocious weaning and ongoing sexual segregation. *Anim. Behav.*, 50: 1261-1271.

Vitale, A., Alleva, E. (1995). Bioetica della ricerca. La sperimentazione sull'uomo e sull'animale. Le norme per una buona pratica clinica. In: *Atti del Primo corso di aggiornamento in bioetica*. Ordine Provinciale di Roma dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. M. Bernardini (Ed.). Roma, Edizioni "Il Medico d'Italia". p. 97-102.

Rapporti tecnici:

Disegni sperimentali e analisi della varianza. (1995). A cura di F. Chiarotti, M. Puopolo. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/23). 102 p.

Sottoprogetto 9: Neurobiologia

Aloisi, F., Borsellino, G., Carè, A., Testa, U., Gallo, P., Russo, G., Peschle, C., Levi, G. (1995). Cytokine regulation of astrocyte function: *in vitro* studies using cells from the human brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 13 (3/4): 265-274.

Boison, D., Büssow, H., D'Urso, D., Müller, H.W., Stoffel, W. (1995). Adhesive properties of proteolipid protein are responsible for the compaction of CNS myelin sheaths. *J. Neurosci.*, 15 (8): 5502-5513.

Colman, D.R., Doyle, J.P., D'Urso, D., Kitagawa, K., Pedraza, L., Yoshida, M., Fannon, A.M. (1995). Speculations on myelin sheath evolution. In: *Glia cell development. Basic principles and clinical relevance*. K.R. Jessen, W.D. Richardson (Eds). Oxford (UK), Bios Scientific Publishers. p. 85-100.

De Blasi, R.A., Fantini, S., Franceschini, M.A., Ferrari, M., Gratton, E. (1995). Cerebral and muscle oxygen saturation measurement by frequency-domain near infra-red spectrometer. *Med. Biol. Engin. Comput.*, **33**: 228-230.

De Blasi, R.A., Ferrari, M. (1995). Noninvasive measurement of forearm oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. [Letter]. *J. Appl. Physiol.*, **78**: 1618.

De Simone, R., Giampaolo, A., Giometto, B., Gallo, P., Levi, G., Peschle, C., Aloisi, F. (1995). The costimulatory molecule B7 is expressed on human microglia in culture and in multiple sclerosis acute lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **54** (2): 175-187.

Ferrari, M., De Blasi, R.A., Fantini, S., Franceschini, M.A., Barbieri, B., Quaresima, V., Gratton, E. (1995). Cerebral and muscle oxygen saturation measurement by a frequency-domain near-infrared spectroscopic technique. In: *Optical tomography, photon migration, and spectroscopy of tissue and model media: theory, human studies, and instrumentation*. B. Chance, R.R. Alfano (Eds). Bellingham, WA, SPIE, International Society for Optical Engineering. Vol. **2389**, p. 868-874.

Ferrari, M., Williams, M.A., Wilson, D.A., Thakor, N.V., Traystman, R.J., Hanley, D.F. (1995). Cat brain cytochrome-c-oxidase redox changes induced by hypoxia after blood-perfluorocarbon exchange transfusion. *Am. J. Physiol.*, **269**: H417-H424.

Hall, J.W., Quaresima, V., Ferrari, M. (1995). Can we get more tissue biochemistry information from *in vivo* near-infrared spectra? In: *Proceedings of "Advances in laser and light spectroscopy to diagnose cancer and other diseases II"*. San Jose, Ca (USA), February 7-8, 1995. R.R. Alfano (Ed.). Bellingham, WA, SPIE, International Society for Optical Engineering. Vol. **2387**, p. 225-231.

Levi, G., Gallo, V. (1995). Release of neuroactive amino acids from glia. In: *Neuroglia*. H. Kettenman, B. Ransom (Eds). New York, Oxford University Press. p. 815-826.

Minghetti, L., Levi, G. (1995). Induction of prostanoid biosynthesis by bacterial lipopolysaccharide and isoproterenol in rat microglial cultures. *J. Neurochem.*, **65** (6): 2690-2698.

Parmantier, E., Cabon, F., Braun, C., D'Urso, D., Müller, H.W., Zalc, B. (1995). Peripheral myelin protein-22 is expressed in rat and mouse brain and spinal cord motoneurons. *Eur. J. Neurosci.*, **7**: 1080-1088.

Patrizio, M., Costa, T., Levi, G. (1995). Interferon- γ and lipopolysaccharide reduce cAMP responses in cultured glial cells: reversal by a type IV phosphodiesterase inhibitor. *Glia*, **14**: 94-100.

Quaresima, V., De Blasi, R.A., Ferrari, M. (1995). Customised optrode holder for clinical near-infra-red spectroscopy measurements. *Med. Biol. Engin. Comput.*, **33**: 627-628.

Quaresima, V., Pizzi, A., De Blasi, R.A., Ferrari, A., De Angelis, M., Ferrari, M. (1995). Quadriceps oxygenation changes during walking and running on a treadmill. In: *Proceedings of "Advances in laser and light spectroscopy to diagnose cancer and other diseases II"*. San Jose, Ca (USA), February 7-8, 1995. R.R. Alfano (Ed.). Bellingham, WA, SPIE, International Society for Optical Engineering. Vol. **2387**, p. 249-256.

Sotgiu, A., Alecci, M., Ferrari, M., Placidi, G., Testa, L. (1995). Low frequency electron paramagnetic resonance spectroscopy/imaging: new experimental modalities and *in vivo* applications. *Magn. Res. Med.*, **6**: 51-55.

Ursini, C.L., Quaresima, V., Bellato, P., Sotgiu, A., Ferrari, M. (1995). Spin-labeled drug monitoring in circulating rat blood by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Appl. Spectrosc.*, **49** (2): 256-257.

Vaccaro, A.M., Ciaffoni, F., Tatti, M., Salvioli, R., Barca, A., Tognazzi, D., Scerch, C. (1995). pH-dependent conformational properties of saposins and their interactions with phospholipid membranes. *J. Biol. Chem.*, **270** (51): 30576-30580.

Vaccaro, A.M., Salvioli, R., Barca, A., Tatti, M., Ciaffoni, F., Maras, B., Siciliano, R., Zappacosta, F., Amoresano, A., Pucci, P. (1995). Structural analysis of saposin C and B: complete localization of disulfide bridges. *J. Biol. Chem.*, **270** (17): 9953-9960.

Visentin, S., Agresti, C., Patrizio, M., Levi, G. (1995). Ion channels in rat microglia and their different sensitivity to lipopolysaccharide and interferon- γ . *J. Neurosci. Res.*, **42**: 439-451.

Zoidl, G., Blass-Kampmann, S., D'Urso, D., Schmalenbach, C., Müller, H.W. (1995). Retroviral-mediated gene transfer of the peripheral myelin protein PMP22 in Schwann cells: modulation of cell growth. *EMBO J.*, **14** (6): 1122-1128.

Sottoprogetto 10: Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative

Attili, A.F., Carulli, N., Roda, E., Barbara, B., Capocaccia, L., Menotti, A., Okoliksanyi, L., Ricci, G., Capocaccia, R., Festi, D., Lalloni, L., Mariotti, S., Sama, C., Scafato, E., the MICOL Group. (1995). Epidemiology of Gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL). *Am. J. Epidemiol.*, **141** (2): 158-164.

Buzina, R., Mohacek, I., Menotti, A., Seccareccia, F., Lanti, M., Kromhout, D., Keys, A. (1995). Twenty-five year mortality from coronary heart disease and its prediction in two Croatian cohorts of middle-aged men. *Eur. J. Epidemiol.*, **11**: 259-267.

Capocaccia, R., De Angelis, R., Frova, L., Sant, M., Buiatti, E., Gatta, G., Micheli, A., Berrino, F., Barchielli, A., Conti, E., Gafà, L., Verdecchia, A. (1995). Estimation and projection of stomach cancer trends in Italy. *Cancer Causes and Control*, **6**: 339-346.

Clementi, M., Tenconi, R., Bianchi, F., Botto, L., Calabro, A., Calzolari, E., Cianciulli, D., Mammi, I., Mastroiacovo, P., Meli, P., Spagnolo, A., Turolla, L., Volpato, S. (1995). Congenital eye malformations: a descriptive epidemiological study in about a million newborns in Italy. *Birth Defects*, **32** (1): 411-421.

Cocco, P., Bernardinelli, L., Biddau, P., Montomoli, C., Murgia, G., Rapallo, M., Tarchetta, R., Capocaccia, R., Fadda, D., Frova, L. (1995). Childhood acute lymphoblastic leukemia: a cluster in Southern Sardinia (Italy). *Int. J. Occup. Health*, **3**: 232-238.

Crosignani, P., Forastiere, F., Petrelli, G., Merler, E., Chellini, E., Pupp, N., Donelli, S., Magarotto, G., Rotondo E., Perucci, C., Berrino, F. (1995). Malignant mesothelioma in thermoelectric power plant workers in Italy. *Am. J. Ind. Med.*, **27**: 573-576.

De Vonderweid, U., Forleo, V., Spagnolo, A. (1995). La salute del neonato. *Riv. Ital. Pediatr.*, **21** (3): 5-9.

De Vonderweid, U., Spagnolo, A., Cariani, G., Donzelli, G.P., Forleo, V., Calipa, M.T., Patriarca, V. (1995). Analisi della mortalità neonatale specifica per classi di peso e per cause di morte nelle regioni italiane. *Riv. Ital. Pediatr.*, **21**: 229-234.

Giampaoli, S. (1995). Malattie cardiovascolari: trends e fattori di rischio. In: *Atti del 10° Congresso nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi*. Belvedere Marittimo, 4-7 ottobre 1995. Tecomproject Editore Multimediale. p. 43-46.

Menotti, A., Seccareccia, F., Blackburn, H., Keys, A. (1995). Coronary mortality and its prediction in samples of US and Italian railroad employees in 25 years within the Seven Countries Study of cardiovascular diseases. *Int. J. Epidemiol.*, **24**: 515-521.

Menotti, A., Seccareccia, F., Lanti, M. and the RIFLE Project Group. (1995). Mean levels and distributions of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's. The Italian RIFLE pooling project. Risk factors and life expectancy. *G. Ital. Cardiol.*, **25**.

Micheli, A., Capocaccia, R. (1995). General mortality and its effect on survival estimates. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE study*. F. Berrino, M. Sant, A. Verdecchia, R. Capocaccia, T. Hakulinen, J. Estève (Eds). (IARC Scientific Publications; 132). p. 38-47.

Prospective Studies Collaboration. (1995). Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*, **346**: 1647-1653.

[Per l'Istituto Superiore di Sanità hanno partecipato: S. Giampaoli, A. Menotti, F. Seccareccia].

Pugliese, A., Arsieri, R., Pasquali, P., Spagnolo, A. (1995). Prevalenza e mortalità neonatale dei neonati con peso alla nascita 1.000-1.499 grammi, Italia: anni 1985 e 1989. *Riv. Ital. Pediatr.*, **21**: 168-175.

Sant, M., Capocaccia, R., Verdecchia, A., Gatta, G., Micheli, A., Mariotto, A., Hakulinen, T., Berrino, F. and the EUROCARE Working Group (1995). Comparison of colon-cancer survival among European countries: the EUROCARE study. *Int. J. Cancer*, **63**: 43-48.

Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study. (1995). F. Berrino, M. Sant, A. Verdecchia, R. Capocaccia, T. Hakulinen, J. Esteve (Eds). (IARC Scientific Publications; 132).

Toshima, H., Koga, Y., Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Jacobs, D., Seccareccia, F. (1995). The Seven Countries Study in Japan: twenty-five year experience in cardiovascular and all-causes deaths. *Jpn Heart J.*, 36: 179-189.

Verdecchia, A., Capocaccia, R., Hakulinen, T. (1995). Methods of data analysis. In: *Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE study.* F. Berrino, M. Sant, A. Verdecchia, R. Capocaccia, T. Hakulinen, J. Estèvre (Eds). (IARC Scientific Publications; 132). p. 32-37.

Rapporti tecnici:

Capocaccia, R., Farchi, G., Mariotti, S., Verdecchia, A., Galletti, A., Angeli, A., Scipione, R., Feola, G., Cariani, G. (1995). *La mortalità in Italia nel 1991.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/34). 59 p.

Spagnolo, A. (1995). Malformazioni congenite: un indicatore biologico di contaminazione ambientale. In: *Flusso informativo sugli antiparassitari agricoli.* Corso tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-30 settembre 1994. A cura di G. Petrelli, F. Pace. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/11). p. 62-66.

Progetto:
Pianificazione e valutazione
dei servizi sanitari

Sottoprogetto I: La salute nel settore materno infantile

Caprari, P., Bozzi, A., Malorni, W., Bottini, A., Iosi, F., Santini, M.T., Salvati, A.M. (1995). Junctional sites of erythrocyte skeletal proteins are specific targets of tert-butylhydroperoxide oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.*, **94**: 243-258.

Di Cillo, C., Martinelli, G., Andreozzi, S., Donati, S., Grandolfo, M.E., Medda, E., Spinelli, A., Stazi, M.A. (1995). Il ruolo dei consultori familiari nella prevenzione della interruzione volontaria di gravidanza: indagine sulla conoscenza, attitudine e pratica alla pianificazione familiare in Puglia. *Contraccuzione Fertilità Sessualità*, **22** (1).

Maffi, D., Pasquino, M.T., Caprari, P., Caforio, M.P., Salvati, A.M. (1995). Metodo rapido per l'individuazione della variante mediterranea di glucosio-6-fosfato deidrogenasi mediante PCR. In: Atti del XXVII Congresso nazionale della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica. Riva del Garda, 3-6 ottobre 1995. *Biochim. Clin.*, **19** (Suppl. 29): 126.

Petrelli, G., Traina, M.E. (1995). Glycol ethers in pesticide products: a possible reproductive risk? *Reprod. Toxicol.*, **4** (9): 401-402.

Spagnolo, A., Meli, P., Patriarca, V., Roscioni, F., Riccioni, M.A., on behalf of RIPMA (Italian Registry on Medical Assisted Procreation). (1995). The Italian registry on medical assisted procreation. *J. Assist. Reproduct. Genetics*, **12** (Suppl. 3): 147S.

Rapporti tecnici:

Traina, M.E., Urbani, E. (1995). Gli indicatori di funzionalità del sistema riproduttivo maschile utilizzabili negli studi epidemiologici. In: *Flusso informativo sugli antiparassitari agricoli*. A cura di G. Petrelli, F. Pace. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/11), p. 40-49.

Spinelli, A., Grandolfo, M.E., Pediconi, M., Donati, S., Medda, E., Timperi, F., Andreozzi, S. (1995). *L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia: 1991-1992*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/22). 208 p.

Sottoprogetto 2: La qualità dell'assistenza sanitaria

Caffari, B., Di Giovambattista, G., Cattaruzzi, C., Mazzolani, M., Vaccheri, A. (1995). La lista delle DDD del Durg-Italia. *G. Ital. Farm. Clin.*, **9** (3): 85-155.

Taroni, F. (1995). Il nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. Impatto degli incentivi e nuovi ruoli per ospedali, USL e regioni. *RAGIUSAN*, **128**: 78-81.

Taroni, F. (1995). Qualità e costi dell'assistenza nel nuovo Servizio Sanitario Nazionale. *Reumatismo*, **47** (3 Suppl. 2): 39-45.

Sottoprogetto 3: Emodialisi

Severini, G., Diana, L., Di Giovannandrea, R., Sagliaschi, G. (1995). Influence of uremic middle molecules on *in vitro* stimulated lymphocytes and interleukin-2 production. *ASAIO J.*, **42** (1): 64-67.

Sottoprogetto 4: L'abuso di sostanze psicotrope: l'alcool e le sostanze stupefacenti

Avico, U. (1995). Drug use in Italy. In: *Encyclopedia of drugs and alcohol*. J. Jaffe (Ed.). New York, Macmillan. p. 619-622.

Sottoprogetto 5: Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita

Amfetamine: uso ed abuso. Problemi ed esperienze a confronto. (1995). In: *Atti della giornata di studio su uso e abuso delle amfetamine*. A cura di T. Macchia. *Boll. Farmacodipendenze Alcolismo*, **18** (1): 7-60.

Macchia, T. (1995). Il rilevamento analitico di droghe e di alcol nella circolazione stradale: osservazioni e commenti. In: *Droga ed alcol nella circolazione stradale*. A. Giuffrè (Ed.). Milano, Facoltà di Giurisprudenza dell'Università di Pisa. Vol. **125**, p. 189-202.

Macchia, T., Mancinelli, R., Gentili, S., Lugaresi, E.C., Raponi, A., Taggi, F. (1995). Ethanol in biological fluids: HS-GC measurement. *J. Anal. Toxicol.*, **19** (4): 241-246.

Sottoprogetto 6: Valutazione della qualità delle prestazioni in biochimica clinica e citoistopatologia

Branca, M., Duca, P.G., Riti, M.G., Rossi, E., Leoncini, L., Turolla, E., Morosini, P.L., The National Working Group for External Quality Control in Cervical Cytopathology. (1995). Reliability and accuracy of reporting CIN in 15 laboratories throughout Italy: phase one of a national programme of external quality control in cervical screening. *Cytopathology*, **6** (6).

Elementi in traccia: salute e ambiente. (1995). A cura di S. Caroli, G. Morisi, G. Santaroni. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 217-300.

Menditto, A., Morisi, G. (1995). National and regional regulations on minimal requirements, quality control and accreditation for clinical laboratories in Italy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (1): 149-155.

Morisi, G., Leonetti, G., Palombella, D., Patriarca, M., Menditto, A. (1995). Organization and results of a pilot scheme for external quality assessment in clinical chemistry carried out in the Latium region, Italy. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (1): 113-122.

Morisi, G., Menditto, A., Chiodo, F., Spagnolo, A. (1995). Blood lead monitoring in the general Italian population. *Microchem. J.*, **51**: 256-265.

Morisi, G., Patriarca, M., Menditto, A. (1995). Controllo di qualità per gli elementi in traccia in medicina occupazionale ed ambientale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (2): 245-254.

Patriarca, M., Menditto, A., Morisi, G. (1995). Quality assurance in the determination of metals in clinical chemistry and toxicology: the METOS project. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (1): 141-148.

Quality assurance in clinical chemistry and haematology. (1995). Edited by S.M. Lewis, A.M. Salvati, G. Morisi. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (1): 1-215.

Sottoprogetto 7: Salute mentale e anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia

Gigantesco, A., Morosini, P.L., Alunno Pergentini, S., Minardi, A., Cavagnaro, P. (1995). Validazione di un semplice strumento per la valutazione funzionale dell'anziano: il VALGRAF. *G. Gerontol.*, **7** (43): 379-385.

Gigantesco, A., Morosini, P.L., Bartorelli, L. (1995). La valutazione degli interventi in geriatria. *Geriatria*, 7 (2): 107-117.

Gigantesco, A., Rossi, L., Morosini, P.L., Flisi, E. (1995). QRS: un nuovo strumento di valutazione del supporto sociale. *Boll. Psicol. Appl.*, 214: 37-44.

Lora, A., Bezzi, R., Gandini, A., Paganessi, M., Morosini, P.L. (1995). Aspetti valutativi dell'intervento domiciliare in psichiatria (Parte I). *Riv. Sper. Freniatr.*, 119 (1): 29-53.

Lora, A., Bezzi, R., Gandini, A., Paganessi, M., Morosini, P.L. (1995). Aspetti valutativi dell'intervento domiciliare in psichiatria (Parte II). *Riv. Sper. Freniatr.*, 119 (2): 222-252.

Magliano, L., Veltro, F., Marasco, C., Morosini, P.L., Maj, M. (1995). L'intervento psicoeducativo familiare nel contesto assistenziale italiano. *Formazione Psichiatr.*, 16 (2): 5-7.

Morosini, P.L. (1995). La valutazione degli esiti nell'attività di routine dei servizi psichiatrici. *Epidemiol. Psichiatr. Soc.*, 4 (1): 1-10.

Piani, F. (1995). Riabilitazione e alcolologia: uno studio di follow-up degli alcolisti in trattamento. *Riv. Riabil. Psichiatr. Psicosoc.*, 20 (2): 55-61.

Progetto:
Sicurezza d'uso degli alimenti

Sottoprogetto 1: Alimenti e ambiente

Coni, E., Bocca, A., Ianni, D., Caroli, S. (1995). Preliminary evaluation of the factors influencing the trace element content of milk and dairy products. *Food Chem.*, **52**: 123-130.

Croci, L., De Medici, D., Franco, E., Gabrieli, R., Di Pasquale, S., Toti, L. (1995). Viral depuration for *Mytilus galloprovincialis* in ozone treated water. In: *Purification des coquillages (shellfish depuration)*. Second international conference. Rennes (France), April 6-8, 1992. R. Poggi, J.Y. Le Gall (Eds). Plouzane (France), IFREMER. p. 227-231.

Croci, L., Draisici, R., Lucentini, L., Cozzi, L., Giannetti, L., Toti, L., Stacchini, A. (1995). Influence of the extraction procedure on recovery of okadaic acid from experimentally contaminated mussels. *Toxicon*, **33** (11): 1511-1518.

D'Argenio, P., Palumbo, F., Ortolani, R., Pizzuti, R., Russo, M., Carducci, R., Soscia, M., Aureli, P., Fenicia, L., Franciosa, G., Parella, A., Scala, V. (1995). Type B botulism associated with roasted eggplant in oil - Italy 1993. *MMWR*, **44** (2): 33-36.

De Liguoro, M., Longo, F., Brambilla, G., Cinquina, A., Di Lullo, A., Bocca, A. (1995). Studio predittivo sul destino dei metaboliti attivi del febantel e del netobimin nei derivati del latte ovino. *Scienza e Tecnica Lattiero-casearia*, **46** (2): 98-109.

Draisici, R., Lucentini, L., Giannetti, L., Boria, P., Stacchini, A. (1995). Detection of diarrhoeic shellfish toxins in mussels from Italy by ionspray liquid chromatography-mass spectrometry. *Toxicon*, **33** (12): 1591-1603.

Micco, C., Miraglia, M., Brera, C., Cornelì, S., Ambruzzi, A. (1995). Evaluation ochratoxin A level in human milk in Italy. *Food Addit. Contam.*, **12** (3): 351-354.

Micco, C., Onori, R., Di Gaetano, S. (1995). Determinazione di residui di nicarbazina mediante HPLC-UV nelle uova e nel fegato di pollo. *Riv. Sci. Aliment.*, **24** (1): 35-39.

Miraglia, M., De Dominicis, A., Brera, C., Cornelì, S., Cava, E., Menghetti, E., Miraglia, E. (1995). Ochratoxin A levels in human milk and related food samples: an exposure assessment. *Natural Toxins*, **3**: 436-444.

Piersante, G.P., Marino, A., Fenicia, L., Moro, M.L., Aureli, P. (1995). Un esteso episodio di botulismo da prosciutto crudo stagionato di produzione casalinga. *Ann. Ig.*, **7**: 451-458.

Turrio Baldassarri, L., Bocca, A., Di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., Iacovella, N., La Rocca, C. (1995). PCB contamination in samples from the Italian diet, dairy products and agricultural soil. *Microchem. J.*, **51**: 191-197.

Sottoprogetto 2: Alimenti e tecnologie

Addeo, F., Nicolai, M.A., Chianese, L., Moio, L., Spagna Musso, S., Bocca, A., Del Giovine, L. (1995). A control method to detect bovine milk in ewe and water buffalo cheese using immunoblotting. *Milchwissenschaft*, **50** (2): 83-85.

Aureli, P., Ferrini, A.M., Mannoni, V. (1995). Microbial presumptive identification of sulfonamide and antibiotic residues in animal foods. In: *Residues of antimicrobial drugs and other inhibitors in milk*. Proceedings of the symposium. Kiel (Germany), August 28-31, 1995. p. 203-206.

Aureli, P., Ferrini, A.M., Mannoni, V. (1995). Study of the effect of some proteolytic enzymes to improve the sensitivity of the microbial method for the detection of antibiotics and sulfonamides residues in milk. In: *Residues of antimicrobial drugs and other inhibitors in milk*. Proceedings of the symposium. Kiel (Germany), August 28-31, 1995. p. 201-202.

Bellomonte, G., Alimenti, R., Boniglia, C., Carratù, B., Gallinella, B. (1995). Valutazione analitica dei frammenti peptidici nelle formule per l'infanzia a base di idrolizzati proteici. *Riv. Sci. Aliment.*, **24** (1): 7-13.

Bianchi, E., Bruschi, R., Draisici, R., Lucentini, L. (1995). Comparison between ion chromatography and a spectrophotometric method for determination of nitrates in meat products. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, **200**: 256-260.

Casini, A., Di Renzo, B., Tortorella, S., Delise, M. (1995). Effetto di trattamenti termici su campioni di olio di girasole prodotti per spremitura a freddo. In: *Atti del 2° Congresso nazionale di chimica degli alimenti*. Giardini Naxos, 24-27 maggio 1995. Società Chimica Italiana; Gruppo di Chimica degli Alimenti. Messina, La Grafica Editoriale. p. 465-469.

Delise, M., Fabietti, F., Brambilla, G., Guandalini, E. (1995). Valutazione della composizione in acidi grassi del muscolo di trota (*Oncorhynchus mykiss*) in seguito a somministrazione di clenbuterolo. *Riv. Sci. Aliment.*, 24 (4): 569-573.

Denaro, M., Maggio, A. (1995). Determinazione di plastificanti in alcuni film estensibili per alimenti. In: *Atti del 2° Congresso nazionale di chimica degli alimenti*. Giardini Naxos, 24-27 maggio 1995. Società Chimica Italiana, Gruppo di Chimica degli Alimenti. Messina, La Grafica Editoriale. p. 1033-1037.

Di Maio, L., Acierno, D., Incarnato, L., Fan, G., Giamberardini, S. (1995). Recycled polypropylene for food packaging. Preliminary evaluation of the influence of pre-processing treatments and processing. *Ital. J. Food. Sci.*, (2): 179-187.

Draisci, R., Lucentini, L., Boria, P., Lucarelli, C. (1995). Micro high-performance liquid chromatography for the determination of nicarbazin in chicken tissues, eggs, poultry feed and litter. *J. Chromatogr. A*, 697: 407-414.

Feliciani, R., Boccacci Mariani, M., Gallo, F.R., Gramiccioni, L. (1995). Determinazione della migrazione di diottil adipato da pellicole in PVC utilizzate per avvolgere formaggi. In: *Atti del 2° Congresso nazionale di chimica degli alimenti*. Giardini Naxos, 24-27 maggio 1995. Società Chimica Italiana, Gruppo di Chimica degli Alimenti. Messina, La Grafica Editoriale. p. 1045-1049.

Ferrara, F., Delise, M., Fabietti, F., Bocca, A., Mura, G. (1995). Evaluation of two Artemia populations from Italy for use in local aquaculture. In: *Larvi '95. Fish and shellfish larviculture symposium*. Gent (Belgium), September 3-7, 1995. P. Lavens, E. Jaspers, I. Roelants (Eds). Gent, European Aquaculture Society. (Special Publication; 24). p. 132-136.

Giammarioli, S., Bellomonte, G., Denaro, M., Milana, M.R. (1995). Determination of hexanal in infant formulas by headspace-gas chromatography. *Ital. J. Food Sci.*, (1): 69-76.

Gramiccioni, L. (1995). Aspetti normativi e sanitari sull'utilizzo di alluminio a contatto con alimenti. *Rass. Imballaggio*, 16 (11): 16-17.

Gramiccioni, L. (1995). Materiali da riciclo a contatto con gli alimenti. Rischi sanitari, vantaggi ecologici e bilanci economici. *Rass. Imballaggio*, 16 (16): 4.

Gramiccioni, L. (1995). Problemi di cessione da parte di materiali a contatto con le acque destinate al consumo umano. In: *Giornata di studio "Acqua di rubinetto o acqua minerale? Qualità, aspetti legislativi, normativi ed economici"*. Milano, 17 maggio 1995. In collaborazione con: Istituto di Microbiologia, Università degli Studi di Brescia. Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. (Rapporti GSISR; 8). p. 154R-157R.

Gramiccioni, L. (1995). Quali scatole per le pizze da asporto? *Rass. Imballaggio*, 16 (3): 10-12.

Gramiccioni, L. (1995). Sempre più "sereno" il rapporto tra alimenti e imballaggi. *Rass. Imballaggio*, 16 (9): 4.

Onori, S., Pantaloni, M. (1995). Electron spin resonance technique identification and dosimetry of irradiated chicken eggs. *Int. J. Food Sci. Technol.*, 29: 671-677.

Piangerelli, V., Nerini, F., Cavalli, S., Reschiotto, C., Draisici, R. (1995). Determinazione rapida IC di cationi del I e II gruppo. *Laboratorio 2000*, 9 (3): 34-40.

Stacchini, A., Draisici, R., Lucentini, L. (1995). Principi attivi antiossidanti presenti nei vini. Commento ai dati recenti della letteratura. *Riv. Soc. Aliment.*, 24 (3): 595-599.

Rapporti tecnici:

Ferrini, A.M., Mannoni, V., Aureli, P. (1995). *Identificazione di residui di sulfamidici, streptomicina, penicilline e cefalosporine mediante metodi microbiologici in alimenti di origine animale nell'ottica della normativa comunitaria*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/13). 29 p.

Moretti, G., Purificato, I., Cammarata, P., Citti, G., Ferretti, E., Desideri, F. (1995). *Determinazione degli ormoni sessuali naturali nel sangue bovino mediante tecniche radioimmunologiche. Nota I. Dosaggio del 17 β -estradiolo*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 95/39). 21 p.

Sottoprogetto 3: Alimenti e nutrizione

Bellomonte, G., Bartoszewski, L., Ferrante, E., Filesi, C., Pitzalis, G., Sanzini, E. (1995). Valutazione di alcuni indici bioumorali quali possibili indicatori di squilibri nutrizionali. *Riv. Ital. Pediatr.*, **21**: 77-87.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Fenicia, L., Filesi, C., Orefice, L. (1995). Problematiche nutrizionali e microbiologiche nella refertazione scolastica. *Bambini e Nutrizione*, **2** (2): 74-82.

Bellomonte, G., Boniglia, C., Carratù, B., Filesi, C., Giammarioli, S., Mosca, M., Sanzini, E. (1995). Infant feeding in the first year of age: composition and nutritional influence of the diet. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **31** (4): 427-434.

Carratù, B., Boniglia, C., Bellomonte, G. (1995). Optimization of the determination of amino acids in parenteral solutions by high-performance liquid chromatography with precolumn derivatization using 9-fluorenylmethyl chloroformate. *J. Chromatogr. A*, **708**: 203-208.

ALLEGATO 2.
Elenco delle pubblicazioni 1996

*Le pubblicazioni, in ordine alfabetico per autori,
sono suddivise per sottoprogetti
nell'ambito dei Progetti d'Istituto 1991-1995 cui afferiscono.*

**Progetto:
Ambiente****Sottoprogetto I: Antiparassitari e sostanze pericolose**

Camoni, I. (1996). La Direttiva omologazione europea dei prodotti fitosanitari. Effetti delle norme che coinvolgono le competenze dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Atti del Convegno*. Milano, Federchimica Agrofarma. p. 47-53.

Di Muccio, A., Pelosi, P., Camoni, I. (1996). Selective, solid-matrix dispersion extraction of organophosphate pesticide residues from milk. *J. Chromatogr. A*, **754**: 497-506.

Faustini, A., Settimi, L., Pacifici, R., Fano, V., Zuccaro, P., Forastiere, F. (1996). Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations. *Occup. Environ. Med.*, **53**: 583-585.

Miligi, L., Settimi, L., Masala, G. (1996). Metodiche per la ricostruzione di pregresse esposizioni ad antiparassitari nell'ambito di studi epidemiologici. *Ambiente e Malattie del Sistema Nervoso*, 150-153.

Rapporti tecnici:

Camoni, I. (1996). Requisiti di sicurezza di un prodotto rodenticida. In: *Convegno Aspetti tecnici, organizzativi e ambientali della lotta antimurina*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 ottobre 1995. Atti a cura di R. Romi. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/11). p. 82-92.

Criteri guida della CCTN per la valutazione di alcuni effetti delle sostanze chimiche. (1996). A cura di N. Mucci, I. Camoni. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Relazioni, 96/2 IT). 23 p.

Opinions expressed by the Italian National Advisory Toxicological Committee on some active ingredients of pesticides. (1996). Edited by I. Camoni. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Relazioni, 96/1). 142 p.

Raccolta dei pareri espressi dalla CCTN nel 1995. (1996). A cura di I. Camoni, N. Mucci. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Relazioni, 96/3). 91 p.

Rapporto dell'attività svolta dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale nel 1995. (1996). A cura di I. Camoni, N. Mucci. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Rapporti Interni, 96/2). 175 p.

Sottoprogetto 2: Bioelementi ed ambiente

Caroli, S. (1996). Chemical speciation: a decade of progress. In: *Element speciation in bioinorganic chemistry*. S. Caroli (Ed.). New York, John Wiley. p. 1-20.

Caroli, S., Forte, G., Iamiceli, A.L., Lusi, A. (1996). Stability of mercury dilute aqueous solutions: an open issue. *Microchem. J.*, **54**: 418-428.

Caroli, S., La Torre, F., Petrucci, F., Violante, N. (1996). Arsenic speciation and health aspects. In: *Element speciation in bioinorganic chemistry*. S. Caroli (Ed.). New York, John Wiley. p. 445-463.

Caroli, S., Menditto, A., Chiodo, F. (1996). The international register of potentially toxic chemicals, challenges of data collection in the field of toxicology. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **3** (2): 104-107.

Caroli, S., Senofonte, O., Caimi, S. (1996). Comparative study of marine sediment from Antarctica by low-pressure discharge atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma-based spectrometry. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **11**: 773-777.

Caroli, S., Senofonte, O., Caimi, S., Pauwels, J., Kramer, J.N. (1996). Planning and certification of new multielemental reference materials for research in Antarctica. *Mikrochim. Acta*, **123**: 119-128.

Ciaralli, L., Giordano, R., Cassina, S., Sepe, A., Costantini, S. (1996). Determination of chromium and nickel in commercial foam bath products by ETA-AAS. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (3): 381-385.

Coni, E., Alimonti, A., Bocca, A., La Torre, F., Pizzuti, D., Caroli, S. (1996). Speciation of trace elements in milk by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. In: *Element speciation in bioinorganic chemistry*. S. Caroli (Ed.). New York, John Wiley. p. 255-329.

Element speciation in bioinorganic chemistry. (1996). S. Caroli (Ed.). New York, John Wiley. 474 p.

Lyon, T.D.B., Fletcher, S., Fell, G.S., Patriarca, M. (1996). Measurement and application of stable copper isotopes to investigations of human metabolism. *Microchem. J.*, **54**: 236-245.

Patriarca, M. (1996). The contribution of inductively coupled plasma mass spectrometry to biomedical research. *Microchem. J.*, **54**: 262-271.

Patriarca, M., Fell, G.S. (1996). Biomonitoring of sources of clinical exposure to nickel. *Mikrochim. Acta*, **123**: 261-269.

Patriarca, M., Lyon, T.D.B., McGaw, B., Fell, G.S. (1996). Determination of selected nickel isotopes in biological samples by inductively coupled plasma mass spectrometry with isotope dilution. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, **11**: 297-302.

Posta, J., Alimonti, A., Petrucci, F., Caroli, S. (1996). On-line separation and preconcentration of Cr species in seawater. *Anal. Chim. Acta*, **325**: 185-193.

Pucci, P., Caimi, S., Caroli, S., Mura, G. (1996). The role of chirocephalus diaphanus in the early recognition of environmental pollution by trace elements. *Microchem. J.*, **54**: 412-417.

Special issue on analytical quality control and reference materials in the life sciences. (1996). S. Caroli, R. Morabito (Eds). *Mikrochim. Acta*, **123**: 1-321.

Sottoprogetto 3: Fibre e polveri minerali

Ascoli, V., Carnovale Scalzo, C., Facciolo, F., Martelli, M., Manente, L., Comba, P., Bruno, C., Nardi, F. (1996). Malignant mesothelioma in Rome, Italy 1980-1995. A retrospective study of 79 patients. *Tumori*, **82** (6): 526-532.

Bruno, C., Comba, P., Maiozzi, P., Vetrugno, T. (1996). Accuracy of death certification of pleural mesothelioma in Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 421-423.

Chellini, E., Merler, E., Bruno, C., Comba, P., Crosignani, P., Magnani, C., Nesti, M., Scarselli, R., Marconi, M., Fattorini, E., Toti, G. (1996). *Registro nazionale dei casi accertati di mesotelioma asbesto-correlati (art. 36 D.Lgs 277/91): Linee guida per la rilevazione e la definizione dei casi di mesotelioma maligno e la trasmissione delle informazioni all'ISPESL da parte dei Centri operativi regionali.* Roma, ISPESL. (Fogli di informazione ISPESL, n.1/1996) p. 19-106.

Comba, P. (1996). I quesiti etici posti da Gabriele Bortolozzo. *Medicina Democratica*, **106**: 100-103.

Falchi, M., Biondo, L., Conti, C., Cipri, A., De Marinis, F., Gigli, B., Paoletti, L. (1996). Inorganic particles in bronchoalveolar lavage fluids from nonoccupationally exposed subjects. *Arch. Environ. Health*, **51** (2): 157-161.

Falchi, M., Paoletti, L., Mariotta, S., Giosuè, S., Guidi, L., Biondo, L., Scavalli, P., Bisetti, A. (1996). Non-fibrous inorganic particles in bronchoalveolar lavage fluid of pottery workers. *Occup. Environ. Med.*, **53**: 762-766.

Germani, D., Grignoli, M., Belli, S., Bruno, C., Maiozzi, P., Anibaldi, L., Raparelli, O., Comba, P. (1996). Studio di mortalità dei titolari di rendita per asbestosi in Italia (1980-1990). *Med. Lav.*, **87** (5): 371-385.

Marchiori, E., Bruno, M., Mencarelli, C. (1996). Le nodularine. *Ambiente, Risorse, Salute*, **47** (15): 47-49.

Marconi, A., Zucchi, A., Fornaciai, G. (1996). Applicazione del metodo di microscopia ottica-conteggio per punti alla determinazione ponderale dell'amianto in campioni massivi. In: *Atti del 15° Congresso nazionale AIDII*. G. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani (Eds). Pavia, Fondazione Maugeri. (I Documenti; 6). p. 55-59.

Paoletti, L., Batisti, D., Funari, E. (1996). La presenza di amianto nelle acque potabili: alcuni dati sulla situazione italiana. *Acqua Aria*, (7/8): 685-687.

Paoletti, L., Martinelli, C., Camilucci, L., Fornaciai, G. (1996). Determinazione della concentrazione di fibre di amianto mediante microscopia elettronica a scansione: confronto dei risultati ottenuti da laboratori diversi. *Med. Lav.*, **87** (5): 386-393.

Vecchione, A., Scucchi, L., Paoletti, L., Falchi, M. (1996). Malignant mesothelioma. In: *Asbestos health risks. Sourcebook on asbestos diseases*. G.A. Peters, B.J. Peters (Eds). Vol. 12, p. 1-21.

Rapporti tecnici:

Di Paola, M., Mastrantonio, M., Carboni, M., Belli, S., Grignoli, M., Comba, P., Nesti, M. (1996). *La mortalità per tumore maligno nella pleura in Italia negli anni 1988-1992*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/40). 30 p.

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

Aquilina, G., Bignami, M. (1996). Genetic instability and methylation tolerance in colon cancer. In: New trends in molecular epidemiology. Edited by E. Dogliotti, R. Montesano, P. Pasquini. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 32 (1): 123-131.

Benigni, R., Andreoli, C., Zito, R. (1996). Prediction of rodent carcinogenicity of further 30 chemicals bioassayed by the US National Toxicology Program. *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 5): 1041-1043.

Benigni, R., Giuliani, A. (1996). Quantitative structure-activity relationship studies (QSAR) of mutagens and carcinogens. *Med. Res. Rev.*, 16: 267-284.

Benigni, R., Richard, A.M. (1996). QSARs of mutagens and carcinogens: two case studies illustrating problems in the construction of models for noncongeneric chemicals. *Mutat. Res.*, 371: 29-46.

Calcagnile, A., Basic-Zaninovic, T., Palombo, F., Dogliotti, E. (1996). Misincorporation rate and type on the leading and lagging strands of UV-damaged DNA. *Nucleic Acids Res.*, 24: 3005-3009.

Ceccotti, S., Aquilina, G., Macpherson, P., Karran, P., Bignami, M. (1996). Processing of O⁶-methylguanine by mismatch correction in human cell extracts. *Current Biol.*, 6: 1528-1531.

D'Errico, M., Calcagnile, A., Corona, R., Dogliotti, E. (1996). UV-induced DNA damage and repair: association with skin cancer. In: *Radiations: from theory to multidisciplinary applications*. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici, p. 10-16.

D'Errico, M., Calcagnile, A., Dogliotti, E. (1996). Genetic alterations in skin cancer. In: New trends in molecular epidemiology. E. Dogliotti, R. Montesano, P. Pasquini (Eds). *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (1): 53-63.

D'Errico, M., Dogliotti, E. (1996). The role of p53 mutations in skin cancer. *Chron. Dermatol.*, **6**: 27-36.

Dogliotti, E. (1996). Mutational spectra: from model systems to cancer-related gene. *Carcinogenesis*, **17**: 2113-2118.

Fortini, P., Raspaglio, G., Falchi, M., Dogliotti, E. (1996). Analysis of DNA alkylation damage and repair in mammalian cells by the comet assay. *Mutagenesis*, **11**: 169-175.

Frosina, G., Fortini, P., Rossi, O., Carrozino, F., Raspaglio, G., Cox, L.S., Lane, D.P., Abbondandolo, A., Dogliotti, E. (1996). Two pathways for base excision repair in mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, **271**: 9573-9578.

Karran, P., Bignami, M. (1996). Drug-related killings: a case of mistaken identity. *Chem. Biol.*, **3**: 875-879.

La Rocca, C., Conti, L., Crebelli, R., Crochi, B., Iacovella, N., Rodriguez, F., Turrio Baldassarri, L., di Domenico, A. (1996). PAH content and mutagenicity of marine sediments from the Venice lagoon. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **33**: 236-245.

Verdina, A., Zito, R., Cortese, G., Leopardi, P., Marcon, F., Zijno, A., Crebelli, R. (1996). Induction of humoral immunity toward 2-acetylaminofluorene in mice: modulation of DNA binding after 4-weeks dietary exposure to the carcinogen. *Carcinogenesis*, **17**: 1705-1709.

Verdina, A., Zito, R., Cortese, G., Zijno, A., Crebelli, R. (1996). Modulation of DNA binding *in vivo* by specific humoral immunological response: a novel host factor in environmental carcinogenesis? *Environ. Health Perspect.*, **104** (Suppl. 3): 679-682.

Yamasaki, H., Ashby, J., Bignami, M., Jongen, W., Linnainmaa, K., Newbold, R., Nguyen-Ba, G., Parodi, S., Rivedal, E., Schiffmann, D., Simons, J., Vasseur, P. (1996). Nongenotoxic carcinogens: development of detection methods based on mechanisms - a European project. *Mutat. Res.*, **353**: 47-63.

Zijno, A., Leopardi, P., Marcon, F., Crebelli, R. (1996). Analysis of chromosome segregation by means of fluorescence *in situ* hybridization: application to cytokinesis-blocked human lymphocytes. *Mutat. Res.*, **372**: 211-219.

Zijno, A., Leopardi, P., Marcon, F., Crebelli, R. (1996). Sex chromosome loss and non-disjunction in women: analysis of chromosome segregation in binucleated lymphocytes. *Chromosoma*, **104**: 461-467.

Zijno, A., Marcon, F., Leopardi, P., Crebelli, R. (1996). Analysis of chromosome segregation in cytokinesis-blocked human lymphocytes: non-disjunction is the prevalent damage resulting from low dose exposure to spindle poisons. *Mutagenesis*, **11**: 335-340.

Sottoprogetto 5: Modelli e metodi di valutazione del rischio tossicologico

Gemma, S., Ade, P., Sbraccia, M., Testai, E., Vittozzi, L. (1996). *In vitro* quantitative determination of phospholipid adducts of chloroform intermediates in hepatic and renal microsomes from different rodent strains. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **2**: 233-242.

Gemma, S., Faccioli, S., Chieco, P., Sbraccia, M., Testai, E., Vittozzi, L. (1996). *In vivo* CHCl₃ bioactivation, toxicokinetics, toxicity and induced compensatory cell proliferation in B6C3F1 male mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **141**: 394-402.

Giannattasio M., Pizzolungo, P., Cristaudo, A., Cannistracci, C., Salvatore, G., Santucci, B. (1996) Contact dermatitis from *Tetrapanax papyri* ferum trichomes. *Contact Dermatitis*, **35**: 106-107.

Giusti, A.M., Gratton, E., Iorio, E., Krasnowska, E., Parasassi, T., Sapora, O. (1996). Oxidative damage produced by photons of different energies in phospholipid vesicles. In: *Radiations from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1^a National joint congress. Pisa, November 24-26, 1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 245-248.

Giusti, A.M., Gratton, E., Maggi, A., Parasassi, T., Ravagnan, G., Raimondi, M., Sapora, O. (1996). Radiation induced membrane oxidative damage in human cells at low and high dose-rate: production and repair. In: *Radiations from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1^a National joint congress. Pisa, November 24-26, 1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 227-230.

Guastadisegni, C., Balduzzi, M., Vittozzi, L. (1996). Preliminary characterization of phospholipid adducts formed by [¹⁴C]-CHCl₃, reactive intermediates in hepatocyte suspensions. *J. Biochem. Toxicol.*, **11**: 21-26.

Nicoletti, M., Di Fabio, A., D'andrea, A., Salvatore, G., Van Baren, C., De Coussio, J. (1996). Diterpenoid acids from *Mulinum spinosum*. *Phytochemistry*, **43** (5): 1065-1067.

Rossi, L., De Angelis, I., Pedersen, J.Z., Marchese, E., Stammati, A., Rotilio, G., Zucco, F. (1996). N-(5 nitro-2-furylidene)-3-amino-2-oxazolidinone activation by the human intestinal cell line Caco-2 monitored through noninvasive electron spin resonance spectroscopy. *Mol. Pharmacol.*, **49**: 547-555.

Spanò, M., Bartoleschi, C., Cordelli, E., Leter, G., Segre, L., Mantovani, A., Fazzi, P., Pacchierotti, F. (1996). Flow cytometric and histological assessment of 1,2,3,4-diepoxibutane toxicity on mouse spermatogenesis. *J. Toxicol. Environ. Health*, **47**: 423-443.

Zanetti, C., Stammati, A., Sapora, O., Zucco, F. (1996). Human leukemic HL-60, an *in vitro* model for cell death endpoints identification. *ATLA*, **24**: 581-587.

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

Chiorboli, C., Piazza, R., Carassiti, V., Passerini, L., Pino, A., Tosato, M.L., Riganelli, D. (1996). A model for the tropospheric persistency of hydrohaloalkanes. *Gazz. Chim. Ital.*, **126**: 685-694.

Clemedson, C., Mc Farlane-Abdulla, E., Andersson, M., Barile, F.A., Calleja, M.C., Chesnè, C., Clothier, R., Cottin, M., Curren, R., Daniel-Szolgay, E., Dierickx, P., Ferro, M., Fiskesjo, G., Garza-Ocanas,

L., Gomez-Lechon, M.J., Gulden, M., Isomaa, B., Janus, J., Judge, P., Kahru, A., Kemp, R.B., Kerszman, G., Kristen, U., Kunimoto, M., Karenlampi, S., Lavrijsen, K., Lewan, L., Lilius, H., Ohno, T., Persoone, G., Roguet, R., Romert, L., Sawyer, T.W., Seibert, H., Shrivastava, R., Stammati, A., Tanaka, N., Torres-Alanis, O., Voss, J.U., Wakuri, S., Walum, E., Wang, X., Zucco, F., Ekwall, B. (1996). MEIC evaluation of acute systemic toxicity. Part I. Methodology of 68 *in vitro* toxicity assays used to test the first 30 reference chemicals. *ATLA*, **24** (Suppl. 1): 251-272.

Clemedson, C., Mc Farlane-Abdulla, E., Andersson, M., Barile, F.A., Calleja, M.C., Chesnè, C., Clothier, R., Cottin, M., Curren, R., Dierickx, P., Ferro, M., Fiskesjo, G., Garza-Ocanas, L., Gomez-Lechon, M.J., Gulden, M., Isomaa, B., Janus, J., Judge, P., Kahru, A., Kemp, R.B., Kerszman, G., Kristen, U., Kunimoto, M., Karenlampi, S., Lavrijsen, K., Lewan, L., Lilius, H., Malmsten, A., Ohno, T., Persoone, G., Pettersson, R., Roguet, R., Romert, L., Sandberg, M., Sawyer, T.W., Seibert, H., Shrivastava, R., Sjostrom, M., Stammati, A., Tanaka, N., Torres-Alanis, O., Voss, J.U., Wakuri, S., Walum, E., Wang, X., Zucco, F., Ekwall, B. (1996). MEIC evaluation of acute systemic toxicity. Part II. *In vitro* results from 68 toxicity assays used to test the first 30 reference chemicals and a comparative cytotoxicity analysis. *ATLA*, **24** (Suppl. 1): 273-311.

Vincentini, O., Ciotta, C., Bignami, M., Stammati, A., Zucco, F. (1996). Normal rat intestinal cells EC-18: characterization and transfection with immortalizing oncogenes. *Cytotechnology*, **21**: 11-19.

Sottoprogetto 7: Ecotossicità e destino ambientale

Bianucci, P., Bisbini, C., Dal Cero, P.M.B., Gucci, P., Legnani, E., Leoni, R., Sacchetti, L. (1996). Rapport entre paramètres physiques, chimiques et bacteriologiques dans une zone marine sujette à des phénomènes d'eutrophisation. *Tribune de l'Eau*, **49** (4): 27-42.

Buzzelli, E., Gianna, R., Bruno, M. (1996). Mucillagini dell'Adriatico: crescita di *Amphora coffeaeformis* var *perpusilla* Cleve (pennales) in rapporto a temperatura, salinità, fluoro e rame. *Biol. Oggi*, **10** (1): 26-34.

De Felip, E., Ferri, F., Lupi, C., Trieff, N.M., Volpi, F., di Domenico, A. (1996). Structure-dependent photocatalytic degradation of polychlorobiphenyls in a TiO₂ aqueous system. *Chemosphere*, **33**: 2263-2271.

Dojmi Di Delupis, G. (1996). Il saggio di tossicità acuta con *Daphnia* nell'aggiornamento della direttiva CEE 92/69/CEE: osservazioni e commenti. *Acqua Aria*, **5**: 476-479.

Patti, A.M., Aulicino, F.A., Santi, A.L., Muscillo, M., Orsini, P., La Rosa, G., Mastroeni, I., Volterra, L. (1996). Enteric virus pollution of Tyrrhenian areas. *Water Air Soil Pollut.*, **88**: 261-267.

Patti, A.M., Aulicino, F.A., Santi, A.L., Tombolesi, P., Fara, G.M. (1996). The virological characterization of Italian coastal areas from 1987 to 1993. *Quaderni dell'Istituto di Igiene dell'Università di Milano*, **48**: 45-49.

Pietrangeli, B., Delle Piane, R., Mancini, L., Volterra, L. (1996). Rischio biologico nel settore delle biotecnologie ambientali. Applicazioni del decreto legislativo 626/94. *Ambiente Risorse Salute*, **53** (1/2): 7-10.

Poletti, L., Viviani, R., Casadei, C., Lucentini, L., Giannetti, L., Funari, E., Draisci, R. (1996). Decontamination dynamics of mussels naturally contaminated with diarrhetic toxins relocated to a basin of the Adriatic sea. In: *Harmful and toxic algal blooms*. T. Yasumoto, Y. Oshima, Y. Fukuyo (Eds). Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO. p. 429-432.

Rodriguez, F., Carere, C., Dell'Omo, G., Iacovella, N., Turrio Baldassarri, L., Volpi, F., di Domenico, A. (1996). The common swift: a synanthropic bird species for monitoring airborne microcontaminants? In: *Organohalogen compounds. Dioxin '96*. K. Olie, R. Louw, J. de Boer, E. Evers, H. Fiedler, J. Hendriks, R. Hites, N. Kannan, D. Liem, R. Norstrom, M. Oehme, M. Tysklind, J. van Zorge (Eds). Amsterdam (The Netherlands), University of Amsterdam. Vol. **28**, p. 308-313.

Turrio Baldassarri, L., D'Agostino, O., De Felip, E., di Domenico, A., Iacovella, N., La Rocca, C., Rodriguez, F., Volpi, F. (1996). Can the ratio of selected congeners be used to assess the degradation status of polychlorinated biphenyls in biological matrices? In: *Organohalogen compounds. Dioxin '96*. K. Olie, R. Louw, E. Altwicker, J. Born, M.

Denison, O., Hutzinger, F., Karasek, E., de Leer, D., Liem, D., Patterson, C., Rappe, J., Ryan, J., Startin, L., Stieglitz, P., de Voogt, J., van Zorge (Eds). Amsterdam (The Netherlands), University of Amsterdam. Vol. 27, p. 464-467.

Turrio Baldassarri, L., di Domenico, A., Fulgenzi, A.R., La Rocca, C., Iacovella, N., Rodriguez, F., Volpi, F. (1996). Influence of relative response factor in the determination of organic microcontaminants with isotopically labeled standards. *Mikrochim. Acta*, 123: 45-53.

Turrio Baldassarri, L., di Domenico, A., La Rocca, C., Iacovella, N., Rodriguez, F. (1996). Polycyclic aromatic hydrocarbons in Italian national and regional diets. *Polycycl. Aromatic Hydrocarbons*, 10: 343-349.

Volterra, L. (1996). L'ecotossicologia come strumento di salvaguardia ambientale. Normativa straniera e italiana. *Acqua Aria*, (4): 365-369.

Volterra, L., Mengarelli, C., Fiorillo, S., Guida, M., Melluso, G., Bacchiocchi, I. (1996). Studio delle popolazioni batteriche e fitoplanctoniche in aree marine costiere riceventi scarichi fognari trattati. *Acqua Aria*, (2): 180-186.

Sottoprogetto 8: Processi atmosferici e qualità dell'aria

Bambino, I., Marconi, A., Munafò, E., Paba, E. (1996). Determinazioni comparative e microorganismi aerodispersi (bioaerosol) nei laboratori destinati alla diagnostica microbiologica. In: *Atti del 15° Congresso nazionale AIDII*. G. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani (Eds). Pavia, Fondazione Maugeri. (I Documenti; 6). p. 55-59.

Lagorio, S. (1996). Inquinamento atmosferico e rischio cancerogeno. *Lega contro i Tumori*, 14: 4-6.

Marconi, A. (1996). Il campionamento delle particelle aerodisperse di origine biologica (bioaerosol): principi teorici. In: *Atti del 15° Congresso nazionale AIDII*. G. Bartolucci, D. Cottica, M. Imbriani (Eds). Pavia, Fondazione Maugeri. (I Documenti; 6). p. 20-29.

Marconi, A. (1996). Polveri, fumi e nebbie aerodisperse: criteri e sistemi di campionamento. In: *Il rischio chimico negli ambienti di lavoro*. Modena, 10-12 ottobre 1996. G. Lazzaretti, C. Govoni (Eds). Regione Emilia-Romagna, Azienda USL di Modena. p. 271-278.

Menichini, E. (1996). Strategie di campionamento e metodi d'analisi per gli idrocarburi policiclici aromatici in atmosfera. In: *Atti del Convegno nazionale "Idrocarburi policiclici aromatici negli ambienti di vita e di lavoro: esposizione ed effetti"*. Gargnano, 27-29 marzo 1996. A cura di P. Apostoli, C. Minoia, I. Alessio. p. 51-61.

Mura, M.C., Fuselli, S., Garcia Miguel, J.A. Valero, F. (1996). Benzene, monossido di carbonio ed ozono nell'atmosfera di un'area di Roma-est: relazioni statistiche in uno studio preliminare. *Boll. Geofis.*, 3: 39-46.

Turrio Baldassarri, L., Carere, A., Fuselli, S., Iavarone, I., Lagorio, S., Iacovella, N. (1996). Carburanti autoveicolari come fonte di inquinamento da benzene. In: *Inquinanti atmosferici primari e secondari*. A. Frigerio, F. Fardini (Eds). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 43E-53E.

Rapporti tecnici:

Carere, A., Fuselli, S., Iacovella, M., Iavarone, I., Lagorio, S., Proietto, A.R., Turrio Baldassarri, L. (1996). *Variabilità dell'esposizione a benzene tra gli addetti all'erogazione di carburanti*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/37). 22 p.

Menichini, E. (1996). Esame dei dati analitici sul BaP e gli altri IPA cancerogeni, utili ai fini della valutazione del rischio cancerogeno da IPA emessi dagli autoveicoli. In: *Raccolta dei pareri espressi dalla CCTN nel 1995*. A cura di I. Camoni e N. Mucci. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Serie Relazioni, 96/3). p. 18-34.

Sottoprogetto 9: Qualità dell'acqua

Aulicino, F.A. (1996). I microrganismi nei fanghi di origine: problematiche generali. In: *Trattamento e riutilizzo di acque reflue e fanghi di origine domestica*. A. Frigerio, F. Faldini (Eds). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 147-156.

Aulicino, F.A. (1996). Valutazione dell'inquinamento dei corpi idrici recettori con parametri microbiologici. In: Atti del corso "La gestione degli impianti di trattamento delle acque reflue: il rilievo e l'analisi della qualità del corpo idrico recettore con particolare riferimento alle acque costiere". *Federgasacqua*, (12): Sezione 6.

Aulicino, F.A., Bernabei, S. (1996). I microrganismi nelle reti idriche: biofilm e biocorrosione. In: *L'acqua ed i prodotti cosmetici: realtà, tradizioni e sviluppi innovativi della biologia applicata*. Genova, 11 marzo 1995. Associazione Biologi Italiani Alimenti e Nutrizione (ABIAN). p. 121-127.

Aulicino, F.A., Mastrantonio, A., Orsini, P., Bellucci, C., Muscillo, M., La Rosa, G., Volterra, L. (1996). Enteric viruses in a wastewater treatment plant. *Water Air Soil Pollut.*, **91**: 327-334.

Aulicino, F.A., Mastrantonio, A., Orsini, P., Carere, M. (1996). Isolamento di virus enterici nei liquami. In: *Trattamento e riutilizzo di acque reflue e funghi di origine domestica*. A. Frigerio, F. Faldini (Eds). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 87-94.

Aulicino, F.A., Palin, L., Orsini, P. (1996). Presenze di biofilm nella rete idrica di un acquedotto piemontese. *Ig. Mod.*, **105**: 29-40.

Aulicino, F.A., Palin, L., Orsini, P., Bernabei, S. (1996). Microbiological regrowth in a drinking water system. In: *Hydrotop '96. Colloque scientifique et technique*. Marseille (France), April 16-18, 1996. p. 77-86.

Bonadonna, L. (1996). Presenza e diffusione di *Vibrio cholerae* nell'ambiente acquatico. *Ann. Ig. Med. Prev. Comunità*, **8**: 453-458.

Bottoni, P., Keizer, J., Funari, E. (1996). Leaching indices of some major triazine metabolites. *Chemosphere*, **32**: 1401-1411.

Conio, O., Ottaviani, M., Formentera, V., Lasagna, C., Palumbo, F. (1996). Evaluation of the lead content in water for human consumption. *Microchem. J.*, **54**: 355-359.

Dafabiano, G., Bonadonna, L. (1996). Qualità microbiologica di corpi idrici della provincia di Alessandria. Parte 2^a. *Ing. Ambient. Sanitaria*, **1**: 22-25.

Donati, G., Ottaviani, M., Veschetti, E. (1996). Use of graphite furnace television in electrothermal atomization atomic absorption spectrometry. *Microchem. J.*, **54**: 287-295.

Fochetti, R., Belfiore, C., Audisio, P., Argano, R., Mancini, L., Moretti, G. (1996). Composizione e struttura della comunità macro-bentonica del fiume Fiora e considerazioni sulla qualità delle acque. *Riv. Idrobiol.*, **33** (1/2/3): 105-128.

Funari, E., Bastone, A., Griffini, O., Ziglio, G. (1996). *Acque potabili: composti organoalogenati nelle acque potabili: aspetti sanitari, normativa e controllo*. Bologna, Pitagora Editrice. 136 p.

Linee guida per la qualità dell'acqua potabile dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Raccomandazioni. Versione italiana a cura di E. Funari, L. Attias, P. Bottoni. Bologna, Pitagora Editrice. 233 p.

Santarsiero, A., Veschetti, E., Ottaviani, M. (1996). Elements in wastewater for agricultural use. *Microchem. J.*, **54**: 338-347.

Volterra, L., Aulicino, F.A., Bernabei, S., Mancini, L. (1996). La diffusione del problema dei nematodi in acque italiane destinate al consumo umano. *Inquinamento*, **37** (8): 53-66.

Volterra, L., De Nava, V. (1996). Disinfezione dell'acqua potabile: rischio biologico e rischio tossicologico. *Biol. Ital.*, **26** (4): 31-37.

Volterra, L., De Nava, V. (1996). Qualità, quantità e disponibilità dell'acqua e qualità della vita. *Ambiente Risorse Salute*, **15**: 12-16.

World Health Organization. (1996). *Guidelines for drinking-water quality*. Second edition. Health criteria and supporting information. Geneva, WHO. Vol. 2, 973 p.

Per l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato E. Funari.

Sottoprogetto 10: Qualità del suolo e rifiuti

Boni, M.R., Musmeci, L. (1996). Organic fraction of municipal solid waste (OFMSW): extent of biodegradation. *Waste Manag. Res.*, **14**.

Mastromattei, L., Viviano, G. (1996). Determinazione automatica in continuo di livelli di emissione di inquinanti da impianti di termodistruzione di rifiuti: alcune problematiche connesse con l'installazione, la manutenzione, l'interpretazione dei dati. In: *Atti del Convegno nazionale "L'incenerimento dei rifiuti"*. Bologna, 16-17 maggio 1995. A cura di L. Morselli, G. Viviano. Rimini, Maggioli. p. 363-370.

Musmeci, L., Gucci, P.M.B., Esposito, S. (1996). Aspetti igienico-sanitari nel compostaggio di materiali plastici definiti biodegradabili ed utilizzati per la produzione di imballaggi. *Ambiente Risorse Salute*, 46.

Musmeci, L., Viviano, G. (1996). La sorveglianza ambientale nello smaltimento dei rifiuti. In: *Atti del II Congresso nazionale di chimica ambientale "La conoscenza dell'ambiente"*. Rimini, 18-20 settembre 1996. p. 174-175.

Viviano, G. (1996). Metodiche per il controllo delle emissioni da impianti di incenerimento: attuali orientamenti nell'aggiornamento delle esistenti "linee guida". In: *Atti del 6° Convegno nazionale "Inquinamento dell'aria e tecniche di riduzione"*. Rubano (PD), 25-27 novembre 1996. p. 129-137.

Viviano, G., Pagotto, P. (1996). Attuali orientamenti normativi per il contenimento delle emissioni inquinanti da impianti di incenerimento. In: *Smaltimento e recupero dei rifiuti*. A. Frigerio, F. Fardini (Eds). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 14-17.

Viviano, G., Ziernacki, G., Giordani, A., Masciocchi, N., Settimo, G. (1996). Metodiche per il rilevamento degli ossidi di zolfo, ossidi di azoto ed acido cloridrico nelle emissioni di impianti di incenerimento. In: *Smaltimento e recupero dei rifiuti*. A. Frigerio, F. Fardini (Eds). Milano, Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. p. 101-110.

Volterra, L., Musmeci, L., Gucci, P.M.B., Coccia, A.M., Esposito, S. (1996). Behaviour in soil of polyethylene film and polyethylene film additivated with starch. *Water Air Soil Pollut.*, 88: 109-117.

Ziemacki, G., Viviano, G. (1996). Rilevamento di ossidi di azoto e di ossidi di zolfo nelle emissioni di impianti di incenerimento. In: *Atti del Convegno nazionale "L'incenerimento dei rifiuti"*. Bologna, 16-17 marzo 1995. A cura di L. Morselli, G. Viviano. Rimini, Maggioni. p. 349-361.

Rapporti tecnici:

Viviano, G., Mastromattei, L. (1996). Aspetti ambientali legati allo smaltimento dei rifiuti ospedalieri mediante incenerimento. In: *Atti della Giornata di studio "La gestione dei rifiuti ospedalieri"*. Milano, 16 maggio 1996. (Rapporti GSIR, 26-5/96). p. 38-45.

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

Binetti, R., Marcello, I., Zapponi, G.A. (1996). Valutazione del rischio dei cancerogeni nell'ambiente di lavoro. Brevi considerazioni su alcuni problemi tuttora aperti. In: INAIL. *Commentario alla sicurezza del lavoro. I decreti legislativi 626/94 e 242/96. Profili giuridici, sanitari e tecnici*. Pirola Lavoro. p. 503-513.

Marsili, G. (1996). *Analisi del rischio di incidente rilevante*. Milano, IPSOA Editore. Vol. 1, p. 1-454.

Marsili, G. (1996). Dal concetto teorico all'analisi del rischio di incidente rilevante. In: *Analisi del rischio di incidente rilevante*. Milano, IPSOA Editore. Vol. 2, Fascicolo 1, p. 1-54.

Marsili, G. (1996). Identificazione delle sorgenti di pericolo. In: *Analisi del rischio di incidente rilevante*. Milano, IPSOA Editore. Vol. 2, Fascicolo 2, p. 1-143.

Marsili, G. (1996). Stima delle conseguenze per l'uomo e l'ambiente. In: *Analisi del rischio di incidente rilevante*. Milano, IPSOA Editore. Vol. 2, Fascicolo 4, p. 1-100.

Marsili, G. (1996). Stime delle probabilità di accadimento degli eventi incidentalini. In: *Analisi del rischio di incidente rilevante*. Milano, IPSOA Editore. Vol. 2, Fascicolo 3, p. 1-70.

Marsili, G., Lauria, L., Soggiu, M.E. (1996). The role of uncertainty in probabilistic risk assessment of major industrial hazards. In: *Chemical industry and the environment II*. N. Piccinini, R. Delorenzo (Eds). Politecnico di Torino. Vol. 3, p. 881-889.

Marsili, G., Lauria, L., Soggiu, M.E. (1996). Uncertainty and variability in probabilistic risk assessment of accidental releases of toxic chemicals. In: *Atti dello SRA-Europe Annual meeting "Risk in a modern society: lessons from Europe"*. Guildford, June 3-5, 1996. p. 117-120.

Soggiu, M.E., Lauria, L., Marsili, G. (1996). Evaluating uncertainty of computing methods in estimating consequences of major industrial hazards. In: *Atti dello SRA-Europe annual meeting "Risk in a modern society: lessons from Europe"*. Guildford, June 3-5, 1996. p. 293-296.

Vollono, C., Marsili, G. (1996). A methodological approach in communication of the uncertainty regarding major accident hazards. In: *Scientific uncertainty and its influence on the public communication process*. V.H. Sublet, V.T. Covello, T.L. Tinker (Eds). Amsterdam, Kluwer Academic Publishers. (Nato ASI Series; 86). p. 227-232.

Zapponi, G.A., Attias, L., Marcello, I. (1996). Risk assessment of complex mixtures. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **15** (4).

Sottoprogetto 12: Epidemiologia ambientale

Binetti, R., Marcello, I., Zapponi, G.A. (1996). *Le sostanze cancerogene nell'ambiente di lavoro. Applicazione del D.Lgs. 626/94*. Roma, EPC-Editoria Professionale. 500 p.

Botti, C., Comba, P., Forastiere, S., Settimi, L. (1996). Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values. *Sci. Total Environ.*, **184**: 97-100.

Lagorio, S., De Santis, M., Comba, P. (1996). A cluster of cancer deaths among wastewater treatment workers. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 659-660.

Nesti, M., Pirastu, R., Marconi, M., Costa, G. (1996). Infortuni sul lavoro tra le donne: un esempio dai dati INAIL. In: Atti del Convegno annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia "La salute della donna: temi per una riflessione comune". Firenze, 3-5 maggio 1995. A. Seniori Costantini, E. Paci (Eds). *Epidemiol. Prev.*, **20**: 208-210.

Pirastu, R., Iavarone, I., Comba, P. (1996). Bladder cancer: a selected review of the epidemiological literature. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (1): 3-20.

Pirastu, R., Lagorio, S., Miligi, L., Seniori Costantini, A. (1996). Ambiente di lavoro e rischio per la salute della donna in Italia: risultati e prospettive della ricerca epidemiologica. In: Atti del Convegno annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia "La salute della donna: temi per una riflessione comune". Firenze, 3-5 maggio 1995. A. Seniori Costantini, E. Paci (Eds). *Epidemiol. Prev.*, 20: 180-182.

Zona, A. (1996). Sorveglianza sanitaria nei luoghi di lavoro. In: INAIL. *Commentario alla sicurezza del lavoro. I decreti legislativi 626/94 e 242/96. Profili giuridici, sanitari e tecnici*. Pirola Lavoro. p. 269-274.

Sottoprogetto 13: Radiazioni ionizzanti

Badano, L., Brusasco, C., Cattai, A., Cattaneo, P., Cirio, R., Guidoni, L., Isoardi, P., Luciani, A.M., Marchetto, F., Ottolenghi, A., Pernigotti, E., Ragona, R., Redaelli, N., Rolando, V., Rosi, A., Scannicchio, D., Solano, A., Staiano, A., Viti, V. (1996). Research projects in dosimetry, treatment planning, patient alignment and radiometabolic treatments. In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Chapter 5, p. 130-145.

Belletti, S., Cambria, R., Casnati, E., Colautti, P., Conte, V., De Felice, P., Fattibene, P., Fiume, A., Frisoni, M., Furetta, C., Guerra, A.S., Guli, M., Laitano, F., Luraschi, F., Onori, S., Rosetti, M., Talpo, G., Tornielli, G. (1996). Therapeutic beams: monitoring, dosimetry and microdosimetry. In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Chapter 12, p. 338-373.

Belli, M., Balzi, M., Becciolini, A., Bettega, D., Buttafava, A., Campa, A., Casamassima, F., Cherubini, R., Durante, M., Ermolli, I., Faucitano, A., Frisoni, M., Grossi, G., Guidoni, L., Martinotti, M., Menapace, E., Merzagora, M., Moschini, G., Ottolenghi, A., Pacini, S., Pedrali-Noy, G., Porciani, S., Rosetti, M., Ruggiero, M., Tabocchini,

M.A. (1996). Radiobiology. In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Chapter 3, p. 80-113.

Belli, M., Campa, A., Ermolli, I. (1996). A general approach to the RBE evalutation of therapeutical proton beams: results from simulation of a 71 MeV beam for ocular treatments. In: *Radiations: from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1st National joint congress. Pisa, November 24-26,1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 199-202.

Belli, M., Ianzini, F., Levati, L., Saporà, O., Tabocchini, M.A., Simone, G., Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Haque A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P. (1996). Biological effectiveness of light ions in mammalian cells: DNA DSB production and rejoining. In: *Proceedings of 2nd National joint congress SIRR-GIR*. Palermo, September 11-14, 1996. G. Spadaro (Ed.). Italian Society of Radiation Research; Radiochemistry Interdivisional Group, Italian Chemical Society. p. 392-395.

Belli, M., Ianzini, F., Saporà, O., Sorrentino, E., Tabocchini, M.A., Simone, G., Cera, F., Cherubini, R., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Ascatigno, A., Bettega, D., Calzolari, P., Piazzolla, A., Tallone, L., Marchesini, R. (1996). Biological effectiveness of low energy protons in human cells representative of tumours and "normal tissues". In: *Proceedings of 2nd National joint congress SIRR-GIR*. Palermo, September 11-14, 1996. G. Spadaro (Ed.). Italian Society of Radiation Research; Radiochemistry Interdivisional Group, Italian Chemical Society. p. 149-152.

Belli, M., Ianzini, F., Saporà, O., Tabocchini, M.A., Cera, F., Cherubini, R., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Simone, G. (1996). DNA double strand break production and rejoining in V79 cells irradiated with light ions. *Adv. Space Res.*, **18** (1/2): 73-82.

Benassi, M., Chiesa, A., Delia, R., Gallini, R., Gori, C., Maggi, S., Masi, R., Mazzei, F., Pirtoli, L. (1996). Controlli di qualità. In: *Atti del Convegno nazionale AIRP. L'applicazione della recente normativa di radioprotezione: prime esperienze a confronto*. Siena, 25-27 settembre 1996. A cura di A. Parisi, A. Rosati. AIRP (Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni). p. 107-111.

Bollanti, S., Cotton, R., Di Lazzaro, P., Flora, F., Letardi, T., Lisi, N., Batani, D., Conti, A., Mauri, A., Palladino, L., Reale, A., Belli, M.,

Ianzini, F., Scafati, A., Reale, L., Tabocchini, M.A., Albertano, P., Faenov, A.Y., Pikuz, T., Oesterheld, A. (1996). Development and characterisation of an XeCl excimer laser-generated soft-X-ray plasma source and its applications. *Nuovo Cimento*, **18** (11): 1241-1255.

Calicchia, A., Gambaccini, M., Indovina, P.L., Mazzei, F., Puglianì, L. (1996). Niobium/molybdenum K-edge filtration in mammography: contrast and dose evaluation. *Phys. Med. Biol.*, **41**: 1717-1726.

Campos Venuti, G., Mazzei, F., Nuccetelli, C., Risica, S. (1996). Protezione dalle radiazioni ionizzanti delle lavoratrici gestanti. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 194-196.

Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Belli, M., Ianzini, F., Sapora, O., Tabocchini, M.A., Simone, G. (1996). Relative biological effectiveness of light ions in mammalian cells. In: *Proceedings of 2nd National joint congress SIRR-GIR*. Palermo, September 11-14, 1996. G. Spadaro (Ed.). Italian Society of Radiation Research; Radiochemistry Interdivisional Group, Italian Chemical Society. p. 388-391.

Cherubini, R., Cera, F., Dalla Vecchia, M., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Belli, M., Ianzini, F., Sapora, O., Tabocchini, M.A., Simone, G. (1996). Biological effectiveness of ³He and ⁴He ions for cell inactivation on V79 cells. In: *Radiations: from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1st National joint congress. Pisa, November 24-26, 1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 187-190.

Coninckx, F., Janett, A., Kojima, T., Onori, S., Pantaloni, M., Schönbacher, H., Tavlet, M., Wieser, A. (1996). Responses of alanine dosimeters to irradiations at cryogenic temperatures. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1223-1229.

D'Errico, F., Fattibene, P., Onori, S., Pantaloni, M. (1996). Criticality accident dosimetry with ESR spectroscopy. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1335-1339.

Di Capua, S., D'Errico, F., Egger, E., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V. (1996). NMR relaxivities of Fricke agarose gels for proton beam dosimetry. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Fourth scientific meeting and exhibition. New York, April 27 - May 3, 1996. Vol. 3, p. 1595.

Fattibene, P., Calicchia, A., D'Errico, F., De Angelis, C., Egger, E., Onori, S. (1996). Preliminary assessment of LiF and alanine detectors for the dosimetry of proton therapy beams. *Radiat. Protect. Dosim.*, **66** (1/4): 305-309.

Fattibene, P., Duckworth, T.L., Desrosiers, M.F. (1996). Critical evaluation of the sugar-EPR dosimetry system. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1375-1379.

Ianzini, F., Belli, M., Tabocchini, A.M., Sapora, O., Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Haque, A.M.I., Moschini, G., Tiveron, P., Simone, G. (1996). The induction and rejoining of DNA DSB in V79 cells exposed to low energy protons. In: *Radiations: from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1st National joint congress. Pisa, November 24-26, 1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 195-198.

Indovina, P.L., Mazzei, F. (1996). Qualità nell'uso delle apparecchiature. In: *37° Congresso nazionale SIRM. Corso monografico "Organizzazione e gestione dei servizi radiologici"*. Milano, 18-22 maggio 1996. Milano, SIRM. p. 119-127.

Levati, L., Sorrentino, E., Tabocchini, M.A., Pagani, E. (1996). Comparative analysis of the mutation spectra induced by protons and X-rays at the HPRT locus in V79 cells. In: *Radiations: from theory to multidisciplinary applications*. Proceedings of the 1st National joint congress. Pisa, November 24-26, 1994. P.A. Salvadori (Ed.). Pisa, Editrice Felici. p. 191-194.

Luciani, A.M., Dell'Ariccia, M., D'Errico, F., Di Capua, S., Egger, E., Guidoni, L., Rosi, A., Viti, V. (1996). Application of NMR dosimetry with Fricke agarose to proton beams: experimental studies. In: *Proceedings of 2nd National joint congress SIRR-GIR*. Palermo, September 11-14, 1996. G. Spadaro (Ed.). Italian Society of Radiation Research; Radiochemistry Interdivisional Group, Italian Chemical Society. p. 168-171.

Luciani, A.M., Di Capua, S., Guidoni, L., Ragona, R., Rosi, A., Viti, V. (1996). Multiexponential T_2 relaxation in Fricke agarose gels: implications for NMR dosimetry. *Phys. Med. Biol.*, **41**: 509-521.

Mauricio, C.L.P., Bortolin, E., Onori, S. (1996). ESR study of $\text{CaSO}_4\text{:Dy}$ TLD. *Radiat. Measur.*, **26** (4): 639-644.

Onori, S. (1996). Dosimetria EPR. In: GIRSE (Gruppo Italiano di Risonanza di Spin Elettronico). *III Scuola di risonanza di spin elettronico. Fondamenti teorici, metodologie sperimentali, applicazioni nei materiali, in chimica e in biologia*. Organizzata in collaborazione con l'Università di Pavia. Programma del corso e seminari specialistici. Brallo di Pregola (PV), 28 settembre - 6 ottobre 1996. p. 373-381.

Onori, S., D'Errico, F., De Angelis, C., Egger, E., Fattibene, P., Janovsky, I. (1996). Proton response of alanine based pellets and films. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1201-1204.

Rapporti tecnici:

Ascatigno, A., Belli, M., Bettega, D., Calzolari, P., Cera, F., Cherubini, R., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Piazzolla, A., Sapora, O., Simone, G., Sorrentino, E., Tabocchini, M.A., Tallone, L., Tiveron, P. (1996). Radiobiological studies on the effectiveness of low energy protons in cultured human cells representative of tumors and "normal" tissues. In: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali di Legnaro. *Annual report 1995*. Legnaro, Laboratori Nazionali. (LNF-INFN (Rep)-105/96). p.121-122.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Favaretto, S., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Moschini, G., Sapora, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1996). Cell inactivation and mutation induction on V79-753B cells irradiated with Helium-3, Helium-4 ions. In: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali di Legnaro. *Annual report 1995*. Legnaro, Laboratori Nazionali. (LNF-INFN (Rep)-105/96). p.125-126.

Belli, M., Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Haque, A.M.I., Ianzini, F., Levati, L., Moschini, G., Sapora, O., Simone, G., Tabocchini, M.A., Tiveron, P. (1996). DNA dsb production and rejoining in V79 mammalian cells irradiated with light ions. In: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali di Legnaro. *Annual report 1995*. Legnaro, Laboratori Nazionali. (LNF-INFN (Rep)-105/96). p. 2.

Bettega, D., Calzolari, P., Cera, F., Cherubini, R., Dalla Vecchia, M., Favaretto, S., Moschini, G., Chiorda Noris, G., Piazzolla, A., Tallone, L., Tiveron, P. (1996). Inactivation in C3H10T1/2 and V79 cells induced by low energy protons and deuterons. In: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali di Legnaro. *Annual report 1995*. Legnaro, Laboratori Nazionali. (LNF-INFN (Rep)-105/96). p. 119-120.

Gruppo di studio Istituto Superiore di Sanità "Assicurazione di qualità in radioterapia". (1996). *Assicurazione di qualità in radioterapia. Proposta di linee guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/39). 33 p.

Sottoprogetto 14: Radiazioni non ionizzanti

Amaldi, U., Grandolfo, M., Picardi, L. (1996). Comparison of the proposed accelerators and programme of the prototype work. In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Chapter 17, p. 443-461.

Conti, R., Nicolini, P., Silvestri, A., Vecchia, P. (1996). Problematiche sanitarie connesse con i campi elettromagnetici a bassa frequenza: genesi, stato delle conoscenze scientifiche, quadro di riferimento normativo. In: *Corso di aggiornamento su apparecchi, macchine e impianti elettrici "Compatibilità elettromagnetica e norme comunitarie negli impianti elettrici di energia"*. Pavia, 24-27 giugno 1996. Dipartimento di Ingegneria Elettrica, Università di Parma. Vol. 2, p. 4-32.

European Commission; Directorate General V: Employment, Industrial Relations and Social Affairs. (1996). *Non-ionizing radiation. Sources, exposure and health effects*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities. 163 p.

Per l'ISS hanno partecipato: M. Grandolfo, G. Mariutti, P. Vecchia.

Grandolfo, M. (1996). Extremely low frequency magnetic fields and cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 5: 379-381.

Grandolfo, M. (1996). The ISS project "Development of the use of protons in oncological therapy". In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Appendix 3, p. 493-501.

Grandolfo, M. (1996). Limits of exposure to radiofrequency fields and waves. In: *Limites d'exposition aux rayonnements non-ionisants*. Paris, May 25-26, 1994. L. Court, J. Lambrozo (Eds). Paris, Jouve. p. 99-114.

Grandolfo, M. (1996). The question of health effects from exposure to electromagnetic fields. In: *Proceedings of "Radiation protection in*

neighbouring countries in Central Europe - 1995". Portoroz (Slovenia), September 4-8, 1995. D. Glavic-Cindro (Ed.). Ljubljana, Jure Erjavec. p. 13-16.

Grandolfo, M. (1996). Radiofrequency electromagnetic fields and human health. In: *International symposium on "Human health and non-ionizing radiation"*. Ljubljana (Slovenia), February 6-7, 1996. P. Gajsek, D. Miklavcic (Eds). Ljubljana, Slovenian Institute of Quality and Metrology. p. 10-19.

Grandolfo, M., Vecchia, P. (1996). L'interazione campi elettromagnetici salute nella moderna società industriale. *Realtà Medica*, 3 (9/10): 12-17.

Grandolfo, M., Vecchia, P. (1996). Static and extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields: guidelines, standards, and protective measures. In: *Proceedings of "Third international non-ionizing radiation workshop"*. Baden (Austria), April 22-26, 1996. R. Matthes (Ed.). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (ICNIRP 1/96). p. 316-333.

Grandolfo, M., Vecchia, P. (1996). Static electric and magnetic fields: sources, physical interactions, and bioeffects. In: *Proceedings of "Third international non-ionizing radiation workshop"*. Baden (Austria), April 22-26, 1996. R. Matthes (Ed.). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (ICNIRP 1/96). p. 271-285.

Lagorio, S. (1996). Radiazioni non ionizzanti: indagini epidemiologiche. In: *Atti del XIV Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Radioprotezione Medica*. Caserta, 1-3 luglio 1996. Roma, AIRM. (Pubblicazione n. 22). p. 192-200.

Lepori, V., Polichetti, A., Vecchia, P. (1996). The Italian national archive of radio and TV broadcasters: preliminary evaluations of health and environmental impact. In: *Proceedings of "Radiation protection in neighbouring countries in Central Europe - 1995"*. Portoroz (Slovenia), September 4-8, 1995. D. Glavic-Cindro (Ed.). Ljubljana, Jure Erjavec. p. 365-368.

Petrini, C., Polichetti, A., Vecchia, P. (1996). High voltage power lines in Italy: quantitation of exposure and health risk evaluation. In: *Proceedings of "Radiation protection in neighbouring countries in*

Central Europe - 1995". Portoroz (Slovenia), September 4-8, 1995. D. Glavic-Cindro (Ed.). Ljubljana, Jure Erjavec. p. 357-360.

Vecchia, P. (1996). Problemi sanitari connessi con i sistemi di telecomunicazione. In: *Paesaggio elettrico. Problemi ambientali e di pianificazione territoriale nella realizzazione di impianti per il trasporto dell'energia elettrica e di telecomunicazione*. Provincia di Bologna, Assessorato alla Programmazione e Pianificazione Territoriale. p. 45-49.

Vecchia, P. (1996). Uso di attrezzature munite di videoterminali: rischi per la salute connessi alle radiazioni. In: *Commentario alla sicurezza del lavoro. I Decreti legislativi 626/94 e 242/96. Profili giuridici, sanitari e tecnici*. INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro). p. 469-475.

Vecchia, P., Aragno, D., Canino, S., Indovina, P.L., La Torre, R., Polichetti, A. (1996). Numerical evaluation of SAR in pregnant women during MRI examinations. In: *Proceedings of IRPA9. 1996 International congress on radiation protection. Ninth international congress of the International Radiation Protection Association*. Vienna, April 14-19, 1996. Organized by the Austrian Association for Radiation Protection. Vol. 3, p. 595-600.

Vecchia, P., Lepori, V., Polichetti, A. (1996). Radio and TV broadcasting in Italy: a national project for health and environment impact analysis. In: *Proceedings of IRPA9. 1996 International congress on radiation protection. Ninth international congress of the International Radiation Protection Association*. Vienna, April 14-19, 1996. Organized by the Austrian Association for Radiation Protection. Vol. 3, p. 610-612.

Rapporti tecnici:

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Polichetti, A., Vecchia P. (1996). *Varchi magnetici: analisi dei rischi per la salute*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/2). 52 p.

Telefoni mobili: il punto di vista della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP). (1996). A cura di M. Grandolfo, C. Petrini, P. Vecchia. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/28). 20 p.

Sottoprogetto 15: Radioattività ambientale

Bohicchio, F. (1996). Radon and cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, **5**: 383-384.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Monteventi, F., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S., Tommasino, L., Torri, G. (1996). Indoor exposure to gamma radiation in Italy. In: *Proceedings of IRPA9. 1996 International congress on radiation protection. Ninth international congress of the International Radiation Protection Association*. Vienna, April 14-19, 1996. Organized by the Austrian Association for Radiation Protection. Vol. 2, p. 190-192.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Piermattei, S., Risica, S., Tommasino, L., Torri, G. (1996). Results of the representative Italian national survey on radon indoors. *Health Phys.*, **71** (5): 741-748.

Bohicchio, F., Campos Venuti, G., Nuccetelli, C., Risica, S., Tancredi, F. (1996). Indoor measurements of ^{220}Rn and ^{222}Rn and their decay products in a Mediterranean climate area. *Environ. Int.*, **22** (Suppl. 1): S633-S639.

Campos Venuti, G., Mazzei, F., Nuccetelli, C., Risica, S. (1996). Protezione dalle radiazioni ionizzanti delle lavoratrici gestanti. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 194-196.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1996). Attività di monitoraggio e di ricerca in Italia. In: *Atti del Convegno "10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione"*. Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. Roma, ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 57-68.

Campos Venuti, G., Piermattei, S. (1996). Evoluzione della normativa sul radon indoors: analisi delle prospettive italiane. *Condizionamento Riscaldamento Refrigerazione*, (2): 202-210.

Campos Venuti, G., Piermattei, S., Risica, S. (1996). Indoor radon: experiences and prospects in Italy. *Ann. Assoc. Belge Radioprotect.*, **21** (1): 93-100.

Campos Venuti, G., Risica, S., Rogani, A. (1996). Studio del trasferimento di radionuclidi nel latte materno, anche alla luce delle ricerche successive all'incidente di Chernobyl. In: *Atti del Convegno*

"*10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione*". Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. Roma, ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 205-210.

De Vita, R., Padovani, L., Carta, S., Olivieri, A., Eleuteri, P., Grollino, M.G., Colugi, G., Pomponi, D., Bazzarri, S., Tarroni, G., Serlupi Crescenzi, G., Mauro, F. (1996). Monitoraggio biomedico e della contaminazione interna di bambini residenti in regioni interessate dall'incidente di Chernobyl. In: *Atti del Convegno "10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione"*. Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 227-228.

Frittelli, L., Rogani, A. (1996). Analisi della contaminazione radioattiva in Italia: valutazione dei fattori di trasferimento. In: *Atti del Convegno "10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione"*. Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. Roma, ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 241.

Organizzazione Mondiale della Sanità. (1996). *Linee guida per la qualità dell'acqua potabile. Raccomandazioni*. Versione italiana a cura di E. Funari, L. Attias, P. Bottoni. Collaborazione scientifica di A. Caprioli, O. Griffini, I. Marcello, S. Risica. Bologna, Pitagora Editrice. 225 p.

Piermattei, S., Risica, S. (1996). Ampliamento delle reti di monitoraggio ambientale. In: *Atti del Convegno "10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione"*. Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. Roma, ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 391-398.

Risica, S. (1996). Radioactive contamination in the Italian seas: an overview also in the light of the European Marina-Med project. *Chem. Ecol.*, **12**: 225-230.

Roberti, M., Rogani, A. (1996). Centro di elaborazione e valutazione dati. In: *Atti del Convegno "10 anni da Chernobyl: ricerche in radioecologia, monitoraggio ambientale e radioprotezione"*. Trieste, 4-6 marzo 1996. A cura di C. Giovani, R. Padovani. Roma, ANPA (Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente). p. 407-413.

Rapporti tecnici:

Indoor air quality: a risk-based approach to health criteria for radon indoors. (1996). Report on a WHO Working Group. Eliat (Israel), 28 March - 4 April 1993. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. [EUR/ICP/CEH 108(A)]. 74 p.

Per l'Istituto Superiore di Sanità ha partecipato: F. Bochicchio.

Miles, J.C.H., Algar, R.A., Howarth, C.B., Hubbard, L.M., Risica, S., Kies, A., Poffijn, A. (1996). *Results of the 1995 European Commission intercomparison of passive radon detectors.* European Commission, Radiation protection. (Report EUR 16949 EN). 94 p.

Nuccetelli, C., Sacco, D., Tommasino, L. (1996). Aspetti tecnici e problemi sperimentali del controllo. In: *Problemi di radioprotezione connessi con l'importazione di rottami metallici.* Convegno organizzato dall'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni. Brescia, 11-12 maggio 1995. Atti a cura di S. Risica, P. Di Ciaccio. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/24). p. 24-32.

Problemi di radioprotezione connessi con l'importazione di rottami metallici. (1996). Convegno organizzato dall'Associazione Italiana di Protezione contro le Radiazioni. Brescia, 11-12 maggio 1995. Atti a cura di S. Risica, P. Di Ciaccio. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/24). 116 p.

Progetto speciale: Struttura della materia

Anghinolfi, M., Battaglieri, M., Bianchi, N., Cenni, R., Corvisiero, P., Fantoni, A., Levi Sandri, P., Longhi, A., Lucherini, V., Mokeev, V.I., Muccifora, V., Polli, E., Reolon, A., Ricco, G., Ripani, M., Rossi, P., Simula, S., Taiuti, M., Teglia, A., Zucchiatti, A. (1996). Quasi-elastic and inelastic inclusive electron scattering from an oxygen jet target. *Nucl. Phys. A*, **602**: 405-422.

Babusci, D., Bellini, V., Capogni, M., Casano, L., Currò Dossi, B., D'Angelo, A., De Lima, D.A., Ghio, F., Girolami, B., Hu, L., Leidemann, W., Lugaresi, F., Moricciani, D., Orlandini, G., Picozza, P., Schaerf, C. (1996). Quasideuteron effect with a polarized γ -ray beam. *Phys. Rev. C*, **54** (4): 1766-1772.

Benhar, O. (1996). Nuclear effects in charmonium electroproduction at ELFE energies. In: *Confinement physics.* Proceedings of the First

ELFE Summer School. Cambridge (UK), July 22-28, 1995. S.D. Bass, P.A.M. Guichon (Eds). Paris, Editions Frontieres. p. 349-353.

Benhar, O., Fantoni, S., Nikolaev, N.N., Speth, J., Usmani, A.A., Zakharov, B.G. (1996). Glauber theory of initial- and final-state interactions in $(p, 2p)$ scattering. *Z. Phys. A*, **355**: 267-276.

Benhar, O., Liuti, S. (1996). Can a highly virtual nucleon experience final state interactions in electron-nucleus scattering? *Phys. Lett. B*, **389**: 649-654.

Bezenchek, A., Caccia, B., Cantù, E., Cerchiari, U., Corbella, F., Del Giudice, P., Ferraris, M., Gaido, L., Gramaglia, A., Krengli, M., Risso, P., Saracco, P., Squarcia, S., Valentini, S., Vitale, V., Zoccarato, O. (1996). The "RITA" network. In: The TERA Collaboration. *The RITA network and the design of compact proton accelerators*. U. Amaldi, M. Grandolfo, L. Picardi (Eds). Frascati, (Roma), INFN-LNF, Divisione Ricerca. Chapter 2, p. 50-77.

Cardarelli, F., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1996). Charge form factor of π and K mesons. *Phys. Rev. D*, **53** (11): 6682-6685.

Cardarelli, F., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1996). Electromagnetic $N\Delta$ transition form factors in a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **371**: 7-13.

Cardarelli, F., Pace, E., Salmè, G., Simula, S. (1996). Light-front calculations of meson and baryon electromagnetic form factors. In: *Proceedings of the Conference on "Perspectives in nuclear physics at intermediate energies"*. Trieste (Italy), May 8-12, 1995. S. Boffi, C. Ciofi degli Atti, M. Giannini (Eds). International Centre for Theoretical Physics; IAEA; UNESCO. Singapore, World Scientific. p. 99-111.

Ciofi degli Atti, C., Simula, S. (1996). Realistic model of the nucleon spectral function in few- and many-nucleon systems. *Phys. Rev. C*, **53** (4): 1689-1710.

Cisbani, E., Frullani, S., Garibaldi, F., Iodice, M., Mostarda, A., Pierangeli, L., Urciuoli, G.M., Ambrosini, A., Bertotti, C., Stellato, G., Delprato, U. (1996). Aerial platform equipped for nuclear emergency measurements. In: *IRPA9. 1996 International congress on radiation*

protection. Ninth international congress of the International Radiation Protection Association. Vienna, April 14-19, 1996. Organized by the Austrian Association for Radiation Protection. Vol. 2, p. 696-698.

DELPHY Collaboration. (1996). A measurement of the photon structure function F_2^{γ} at an average Q^2 of 12 GeV^2/c^4 . *Z. Phys. C*, **69**: 223-233.

DELPHY Collaboration. (1996). A precise measurement of the tau lepton lifetime. *Phys. Lett. B*, **365**: 448-460.

DELPHY Collaboration. (1996). An upper limit for $Br(Z^0 \rightarrow ggg)$ from symmetric 3-jet Z^0 hadronic decays. *Phys. Lett. B*, **389**: 405-415.

DELPHY Collaboration. (1996). Charged particle multiplicity in e^+e^- interactions at $\sqrt{s} = 130$ GeV. *Phys. Lett. B*, **372**: 172-180.

DELPHY Collaboration. (1996). Determination of the average lifetime of b -baryons. *Z. Phys. C*, **71**: 199-210.

DELPHY Collaboration. (1996). Determination of $|V_{cb}|$ from the semileptonic decay $B^0 \rightarrow D^* l^+ \nu$. *Z. Phys. C*, **71**: 539-553.

DELPHY Collaboration. (1996). Energy dependence of the differences between the quark and gluon jet fragmentation. *Z. Phys. C*, **70**: 179-195.

DELPHY Collaboration. (1996). First study of the interference between initial and final state radiation at the Z resonance. *Z. Phys. C*, **72**: 31-38.

DELPHY Collaboration. (1996). First measurement of $f_2(1525)$ production in Z^0 hadronic decays. *Phys. Lett. B*, **379**: 309-318.

DELPHY Collaboration. (1996). Kaon interference in the hadronic decays of the Z^0 . *Phys. Lett. B*, **379**: 330-340.

DELPHY Collaboration. (1996). Mean lifetime of the B_s^0 meson. *Z. Phys. C*, **71**: 11-30.

DELPHY Collaboration. (1996). Measurement of inclusive $K^{*0}(892)$, $\emptyset(1020)$ and $K_2^{*-}(1430)$ production in hadronic Z decays. *Z. Phys. C*, **73**: 61-72.

DELPHY Collaboration. (1996). Measurement of inclusive π^0 production in hadronic Z^0 decays. *Z. Phys. C*, **69**: 561-573.

DELPHY Collaboration. (1996). Measurement of the B_d^0 oscillation frequency using kaons, leptons and jet charge. *Z. Phys. C*, **72**: 17-30.

DELPHY Collaboration. (1996). Measurement of the partial decay width $R_b^0 = T_{bb}/T_{had}$ of the Z with the DELPHY detector at LEP. *Z. Phys. C*, **70**: 531-547.

DELPHY Collaboration. (1996). Production of $\Sigma^0\Omega^-$ in Z decays. *Z. Phys. C*, **70**: 371-381.

DELPHY Collaboration. (1996). Search for anomalous production of single photons at $\sqrt{s} = 130$ and 136 GeV. *Phys. Lett. B*, **380**: 471-479.

DELPHY Collaboration. (1996). Search for exclusive decays of the Λ_b baryon and measurement of its mass. *Phys. Lett. B*, **374**: 351-361.

DELPHY Collaboration. (1996). Search for high mass $\gamma\gamma$ resonances in $e^+e^- \rightarrow l^+l^-\gamma\gamma$, $\bar{v}v\gamma\gamma$ and $\bar{q}q\gamma\gamma$ at LEP I. *Z. Phys. C*, **72**: 179-190.

DELPHY Collaboration. (1996). Search for the lightest charging at $\sqrt{s} = 130$ and 136 GeV. *Phys. Lett. B*, **382**: 323-336.

DELPHY Collaboration. (1996). Search for promptly produced heavy quarkonium states in hadronic Z decays. *Z. Phys. C*, **69**: 575-583.

DELPHY Collaboration. (1996). Study of radiative leptonic events with hard photons and search for excited charged leptons at $\sqrt{s} = 130$ and 136 GeV. *Phys. Lett. B*, **380**: 480-490.

DELPHY Collaboration. (1996). Study of rare b decays with the DELPHI detector at LEP. *Z. Phys. C*, **72**: 207-220.

DELPHY Collaboration. (1996). Tuning and test of fragmentation models based on identified particles and precision event shape data. *Z. Phys. C*, **73**: 11-59.

DELPHY Collaboration. (1996). Updated precision measurement of the average lifetime of B hadrons. *Phys. Lett. B*, **377**: 195-204.

Demchuk, N.B., Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Simula, S. (1996). Heavy-to-heavy and heavy-to-light form factors for weak decays in the light-front approach: exclusive 0^- to 0^- case. *Phys. Atomic Nuclei*, **59** (12): 2152-2163.

Girolami, B., Larsson, B., Preger, M., Schaerf, C., Stepanek, J. (1996). Photon beams for radiosurgery produced by laser Compton backscattering from relativistic electrons. *Phys. Med. Biol.*, **41**: 1581-1596.

Grach, I.L., Narodetskii, I.M., Simula, S. (1996). Weak decay form factors of heavy pseudoscalar mesons within a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **385**: 317-323.

Levi Sandri, P., Ghio, F., Moriccianni, D., Breuer, M., Rigney, M., Didelez, J.P., Djalali, Ch., Anghinolfi, M., Bianchi, N., Capogni, M., Casano, L., Corvisiero, P., D'Angelo, A.D., De Sanctis, E., Di Salvo, R., Gervino, G., Girolami, B., Hu, L., Muccifora, V., Polli, E., Reolon, A.R., Ricco, G., Ripani, M., Rossi, P., Sanzone, M., Schaerf, C., Taiuti, M., Zucchiatti, A. (1996). Performance of a BGO calorimeter in a tagged photon beam from 260 to 1150 MeV. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **370**: 396-402.

Perrino, R., Cisbani, E., De Leo, R., Frullani, S., Garibaldi, F., Iodice, M., Lagamba, L., Leone, A., Nappi, E., Scognetti, T., Urcioli, G. (1996). Timing measurements in long rods of BC408 scintillators with small cross-sectional sizes. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **381**: 324-329.

Salmè, G., Simula, S., Cardarelli, F., Pace, E., Grach, I.L., Narodetskii, I.M. (1996). Electromagnetic form factors of mesons in a light-front constituent quark model. In: *Baryons '95. Proceedings of the 7th International conference on the structure of baryons*. Santa Fe (USA), October 3-7, 1995. B.F. Gibson, P.D. Barnes, J.B. McClelland, W. Weise (Eds). Singapore, World Scientific. p. 365-368.

Simula, S. (1996). Calculation of the Isgur-Wise function from a light-front constituent quark model. *Phys. Lett. B*, **373**: 193-199.

Simula, S. (1996). Investigation of the neutron structure function via semi-inclusive deep inelastic electron scattering off the deuteron. In: *"Future physics at HERA". Proceedings of the workshop 1995/96*. DESY, September 1995 to May 1996. G. Ingelman, A. De Roeck, R.K. Klanner (Eds). Vol. 2, p. 1058-1062.

Simula, S. (1996). Semi-inclusive deep inelastic electron scattering off the deuteron and the neutron to proton structure function ratio. *Phys. Lett. B*, **387**: 245-252.

Simula, S. (1996). Tagged nuclear structure functions with HERMES. In: *Future physics at HERA. Proceedings of the workshop 1995/96*. DESY, September 1995 to May 1996. G. Ingelman, A. De Roeck, R.K. Klanner (Eds). Vol. 2, p. 1069-1074.

Simula, S., Salmè, G., Cardarelli, F., Pace, E. (1996). Electromagnetic structure of hadrons and constituent quark form factors. In: *Baryons '95. Proceedings of the 7th International conference on the structure of baryons*. Santa Fe (USA), October 3-7, 1995. B.F. Gibson, J.B. McClelland, W. Weise (Eds). Singapore, World Scientific. p. 331-334.

**Progetto:
Farmaci**

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

De Giorgis, G.F., Nonnis, E., Crocioni, F., Gregori, P., Rosini, M.P., Leuzzi, V., Loizzo, A. (1996). Evolution of daytime quiet sleep components in early treated phenylketonuric infants. *Brain Dev.*, **18**: 201-206.

Loizzo, A., Palazzi, S., Loizzo, S., Battaglia, M., Sansone, M. (1996). Effects of low doses of physostigmine on avoidance learning and EEG in two strains of mice. *Behav. Brain Res.*, **81**: 155-161.

Lorenzini, P., Bisso, G.M., Fortuna, S., Michalek, H. (1996). Differential responsiveness of metabotropic glutamate receptors coupled to phosphoinositide hydrolysis to agonists in various brain areas of the adult brain. *Neurochem. Res.*, **21** (3): 323-329.

Pintor, A., Fortuna, S., Lorenzini, P., Pascale, A., Battaini, F., Avellino, C., Malvezzi Campeggi, L., Salvati, S. (1996). Influences of hypothyroidism on lipid composition and inositol lipid-linked receptors responsiveness and protein kinase C (PKC) activity in the cerebral cortex of Lewis rats. *Neurochem. Res.*, **21** (5): 541-545.

Sagratella, S., Scotti de Carolis, A., Domenici, M.R., Lorenzini, P., Fortuna, S., Michalek, H. (1996). Glutamate-dependent mechanisms in the induction of a calcium long-term potentiation-like phenomenon. *Brain Res. Bull.*, **41** (4): 193-200.

Sottoprogetto 2: Farmacologia previsionale

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sagratella, S., Sorrentino, L. (1996). Dexamethasone selective inhibition of acute opioid physical dependence in isolated tissues. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, **276** (2): 743-751.

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1996). Actinomycin D blocks the reducing effect of dexamethasone on amphetamine and cocaine hypermotility in mice. *Gen. Pharmacol.*, **27** (4): 707-712.

Capasso, A., Di Giannuario, A., Loizzo, A., Pieretti, S., Sorrentino, L. (1996). Dexamethasone reduced clonidine-induced hypoactivity in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, **48** (6): 615-618.

Cotecchia, S., Scheer, A., Fanelli, F., Costa, T. (1996). Molecular mechanisms underlying the activation and regulation of the α_{1B} -adrenergic receptor. *Biochem. Soc. Trans.*, **24**: 959-963.

D'Amore, A., Mazzucchelli, A., Renzi, P., Loizzo, A. (1996). Effect of naloxone on the long-term body weight gain induced by repeated postnatal stress in male mice. *Behav. Pharmacol.*, **7**: 430-436.

Domenici, M.R., Casolini, P., Catalani, A., Ruggieri, V., Angelucci, L., Sagratella, S. (1996). Reduced hippocampal *in vitro* CA1 long-term potentiation in rat offsprings with increased circulating corticosterone during neonatal life. *Neurosci. Lett.*, **218**: 72-74.

Domenici, M.R., Longo, R., Sagratella, S. (1996). 7-Chlorokynurenic acid prevents *in vitro* epileptiform and neurotoxic effects due to kainic acid. *Gen. Pharmacol.*, **27** (1): 113-116.

Domenici, M.R., Marinelli, S., Sagratella, S. (1996). Effects of felbamate, kynurenic acid derivatives and NMDA antagonists on *in vitro* kainate-induced epileptiform activity. *Life Sci. (Pharmacol. Lett.)*, **58** (26): PL391-PL396.

Domenici, M.R., Sagratella, S., Popoli, P. (1996). *In vitro* hippocampal dentate frequency potentiation induction as model to detect electrophysiological correlates of some cognitive impairments in striatally-lesioned rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, **20**: 999-1010.

Domenici, M.R., Scotti de Carolis, A., Sagratella, S. (1996). Block by N⁶-phenylisopropil-adenosine of the electrophysiological and morphological correlates of the hippocampal ischemic injury in the gerbil. *Br. J. Pharmacol.*, **118**: 1551-1557.

Fabi, F., Argiolas, L., Chiavarelli, M., Del Basso, P. (1996). Nitric oxide-dependent and -independent modulation of sympathetic vasoconstriction in the human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.*, **309**: 41-50.

Ferré, S., Popoli, P., Tinner-Staines, B., Fuxe, K. (1996). Adenosine A₁ receptor-dopamine D₁ receptor interaction in the rat limbic system: modulation of dopamine D₁ receptor antagonist binding sites. *Neurosci. Lett.*, **208**: 109-112.

Frank, C., Engert, F., Tokutomi, N., Lux, H.D. (1996). Different effects of baclofen and GTPys on voltage-activated Ca^{2+} currents in rat hippocampal neurons *in vitro*. *Eur. J. Pharmacol.*, **295**: 87-92.

Marano, G., Grigioni, M., Tiburzi, F., Vergari, A., Zanghi, F. (1996). Effects of isoflurane on cardiovascular system and sympathovagal balance in New Zealand white rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **28** (4): 513-518.

Popoli, P., Ferré, S., Pèzzola, A., Reggio, R., Scotti de Carolis, A., Fuxe, K. (1996). Stimulation of adenosine A_1 receptors prevents the EEG arousal due to dopamine D_1 receptor activation in rabbits. *Eur. J. Pharmacol.*, **305**: 123-126.

Popoli, P., Giménez-Llort, L., Pèzzola, A., Reggio, R., Martínez, E., Fuxe, K., Ferré, S. (1996). Adenosine A_1 receptor blockade selectively potentiates the motor effects induced by dopamine D_1 receptor stimulation in rodents. *Neurosci. Lett.*, **218**: 209-213.

Popoli, P., Pèzzola, A., Reggio, R., Scotti de Carolis, A. (1996). Evidence for the occurrence of depressant EEG effects after stimulation of dopamine D_3 receptors: a computerized study in rabbits. *Life Sci.*, **59** (21): 1755-1761.

Sagratella, S., Longo, R., Domenici, M.R. (1996). Selective opposite modulation of dentate granule cells excitability by μ and κ opioids in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.*, **205**: 53-56.

Scheer, A., Fanelli, F., Costa, T., De Benedetti, P.G., Cotecchia, S. (1996). Constitutively active mutants of the α_{1B} -adrenergic receptor: role of highly conserved polar aminoacids in receptor activation. *EMBO J.*, **15**: 3566-3579.

Tebano, M.T., Traversa, T., Da Cas, R., Loizzo, A. (1996). Prescriptions for mesalazine and sulphosalazine: a prevalence estimate of patients treated for inflammatory bowel disease in Roma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **10**: 659-663.

Sottoprogetto 3: Struttura, attività dei farmaci

Cignitti, M., Cotta Ramusino, M., Farina, A., Rajevic, M. (1996). Conformational properties of o-alkoxy-benzamides in different solvents. *J. Mol. Struct.*, **384**: 9-16.

Cotta Ramusino, M., Bartolomei, M., Rufini, L. (1996). ^1H NMR and UV spectroscopic study of inclusion complex formation between pyridoxine and β -and γ -cyclodextrins. In: *Proceedings of the Eight international symposium on cyclodextrins*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. p. 225-228.

Cotta Ramusino, M., La Manna, G. (1996). Ab initio study of lithiated *N*-methylpyridones. *Int. J. Quantum Chem.*, **57**: 729-733.

Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C., Gatta, F., Meneguz, A., Volpe, M.T. (1996). Synthesis and cholinesterase inhibitory activity of 6-, 7-methoxy-(and hydroxy-) tacrine derivatives. *Il Farmaco*, **51** (11): 693-698.

Gatta, F., Del Giudice, M.R., Mustazza, C. (1996). Synthesis of 10-amino-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*b*][1,6]-naphthyridines and related derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**: 1807-1813.

Rasonaivo, P., Galeffi, C., Palazzino, G., Nicoletti, M. (1996). Revised structure of malagashanine: a new series of N_b , C(21)-secocurran alkaloids in *Strychnos myrtoides*. *Gazz. Chim. Ital.*, **126**: 517-519.

Sottoprogetto 4: Qualità, efficacia e sicurezza d'impiego dei farmaci

De Orsi, D., Gagliardi, L., Bolasco, A., Tonelli, D. (1996). Simultaneous determination of triprolidine, pseudoephedrine, paracetamol and dextromethorphan by HPLC. *Chromatografia*, **43** (9/10): 496-500.

De Orsi, D., Gagliardi, L., Tonelli, D. (1996). High performance liquid chromatographic determination of prozapine in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**: 1635-1638.

Farina, A., Doldo, A., Cotichini, V., Rajevic, M. (1996). Assay and purity control of new serotonergic anxiolytics by HPTLC and scanning densitometry. *J. Planar Chromatogr.*, **9**: 185-188.

Ferretti, R., Gallinella, B., La Torre, F., Lusi, A. (1996). Direct high-performance liquid chromatography resolution on a chiral column of dextrofenfluramine and its impurities, in bulk raw drug and pharmaceutical formulations. *J. Chromatogr. A*, **731**: 340-345.

Onori, S., Pantaloni, M., Fattibene, P., Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Santucci, M. (1996). ESR identification of irradiated antibiotics: cephalosporins. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1569-1572.

Pierini, N., Olori, L., Spagnoli, M.A., Tranfo, G. (1996). Determinazione delle impurezze nel buflomedil cloridrato mediante HPLC. *Boll. Chim. Farm.*, **135** (5): 342-350.

Pierini, N., Paglia, F., Di Fava, R., Tranfo, G. (1996). Applicazione della riflettanza nel vicino infrarosso (NIRs) alla determinazione di formulazioni complesse. *Boll. Chim. Farm.*, **135** (10): 611-616.

Yongxin, Z., Roets, E., Bruzzi, A., Smelt, A.J.W., Van der Vlies, C., Betto, P., Moreno, M.L., Porqueras, E., Wendebourg, H.H., Sinivuo, K., De Kaste, D., Mayrhofer, A., Graby, N., Kister, G., McB. Miller, J.H., Nap, C.J., Spieser, J.M., Hoogmartens, J. (1996). Interlaboratory study of the analysis of amoxicillin by liquid chromatography. *J. Liquid Chromatogr. Rel. Technol.*, **19**: 3305-3314.

Sottoprogetto 5: Abuso di droga e tossicodipendenze

Corbo, G.M., Agabiti, N., Forastiere, F., Dell'Orco, V., Pistelli, R., Kriebel, D., Pacifici, R., Zuccaro, P., Ciappi, G., Perucci, C.A. (1996). Lung function in children and adolescents with occasional exposure to environmental tobacco smoke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **154**: 695-700.

Macchia, T. (1996). Markers biochimici di abuso alcolico: considerazioni e cautele per la loro valutazione ed utilizzo. In: *Atti del VII Congresso internazionale "L'approccio integrato della moderna biologia: uomo, territorio, ambiente"*. Giugno 1996. A cura di E. Landi, S. Dumontet. Roma, Ordine Nazionale dei Biologi. Vol. 2, p. 497-510.

Sottoprogetto 6: Farmacocinetica

Faustini, A., Settimi, L., Pacifici, R., Fano, V., Zuccaro, P., Forastieri, F. (1996). Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations. *Occup. Environ. Med.*, **53**: 583-585.

Pichini, S., Altieri, I., Zuccaro, P., Pacifici, R. (1996). Drugs monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. *Clin. Pharmacokinet.*, **30** (3): 211-228.

Pichini, S., Altieri, I., Zuccaro, P., Pacifici, R. (1996). Meconium as a matrix. [Letter]. *Clin. Pharmacokinet.*, **31** (1): 81.

Pichini, S., Pacifici, R., Altieri, I., Pellegrini M., Zuccaro, P. (1996). Stereoselective determination of fluoxetine and norfluoxetine enantiomers in plasma sample by high-performance liquid chromatography. *J. Liquid Chromatogr.*, **19**: 1927-1935.

Sottoprogetto 7: Immunofarmacologia

Del Giudice, M.R., Borioni, A., Mustazza, C., Gatta, F., Meneguz, A., Volpe, M.T. (1996). Synthesis and cholinesterase inhibitory activity of 6-, 7-methoxy-(and hydroxy-) tacrine derivatives. *Il Farmaco*, **51** (11): 693-698.

Altre ricerche afferenti al Progetto "Farmaci"

Gagliardi, L., De Orsi, D., Cavazzuti, G., Multari, G., Tonelli, D. (1996). HPLC determination of rhodamine B (C.I. 45170) in cosmetic products. *Chromatographia*, **43** (1/2): 76-78.

Progetto:
Patologia infettiva

Sottoprogetto 1: Biologia e genetica molecolare

Alano, P., Silvestrini, F., Roca, L. (1996). Structure and polymorphism of the upstream region of the *pfg27/25* gene, transcriptionally regulated in gametocytogenesis of *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **79**: 207-217.

Birago, C., Pace, T., Barca, S., Picci, L., Ponzi, M. (1996). A chromatin-associated protein is encoded in a genomic region, highly conserved in the *Plasmodium* genus. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **80**: 193-202.

Buffini, G., Farese, A., Corti, G., Spolveri, S., Ciufolini, M.G., Fiorentini, C., Bartoloni, A. (1996). Meningite da virus Toscana nell'area fiorentina nel periodo 1994-1995. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2**(3): 152-155.

Carlini, F., Nicolini, A., d'Aloja, P., Federico, M., Verani, P. (1996). The non-producer phenotype of the human immunodeficiency virus type 1 provirus F12/HIV-1 is the result of multiple genetic variations. *J. Gen. Virol.*, **77**: 2009-2013.

Caruso, G., Mondardini, V., Granata, C., Fornasier, G., Benedetti, P., Papa, N., Maistri, G., Ciufolini, M.G. (1996). TBE virus-related disease in the Belluno area (North-East Italy): preliminary report of 15 cases. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2**(5): 294-296.

Castrucci, M.R., Mitnaul, L.J., Wells, K., Murti, K.G., Kawaoka, Y. (1996). Generation of attenuated influenza virus by reverse genetics. In: *Options for the control of influenza III*. L.E. Brown, A.W. Hampson, R.G. Webster (Eds). Amsterdam, Elsevier Science. p. 795-802.

Federico, M., Bona, R., d'Aloja, P., Baiocchi, M., Pugliese, K., Nappi, F., Chelucci, C., Mavilio, F., Verani, P. (1996). Anti-HIV viral interference induced by retroviral vectors expressing a nonproducer HIV-1 variant. In: Proceedings of the 9th Symposium on molecular biology of hematopoiesis. Genoa (Italy), June 23-27, 1995. *Acta Haematol.*, **95**: 199-203.

Federico, M., Bona, R., d'Aloja, P., Baiocchi, M., Pugliese, K., Nappi, F., Chelucci, C., Mavilio, F., Verani, P. (1996). Anti-HIV viral interference induced by retroviral vectors expressing a non-producer HIV-1 variant. *Mol. Biol. Hematopoiesis*, **5**: 285-291.

Federico, M., Nappi, F., Mavilio, F., Verani, P. (1996). A replication-deficient human immunodeficiency virus-1 genome as an interference-inducing provirus. In: Development and applications of vaccines and gene therapy in AIDS. G. Giraldo, D.P. Bolognesi, M. Salvatore, E. Beth-Giraldo (Eds). *Antibiot. Chemother.*, **48**: 217-225.

Giammarioli, A.M., Mackow, E.R., Fiore, L., Greenberg, H.B., Ruggeri, F.M. (1996). Production and characterization of murine IgA monoclonal antibodies to the surface antigens of rhesus rotavirus. *Virology*, **225**: 97-110.

Giorgi, C. (1996). Molecular biology of Phlebovirus. In: *The Bunyaviridae*. R.M. Elliott (Ed.). New York, Plenum Press. p. 105-128.

Iorio, A.M., Alatri, A., Francisci, D., Preziosi, R., Neri, M., Donatelli, I., Castrucci, M.R., Biasio, L.R., Tascini, C., Iapoce, R., Pierucci, P., Baldelli, F. (1996). Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and -seronegative ex-intravenous drug users. *Vaccine*, **14**.

Lelieveld, H.L.M., Boon, B., Bennett, A., Brunius, G., Cantley, M., Chmiel, A., Collins, C.H., Crooy, P., Dobhoff-Dier, O., Economidis, I., Elmquist, A., Frontali-Botti, C., Havenaar, R., Haymerle, H., Käppeli, O., Leaver, G., Lex, M., Lund, S., Mahler, J.L., Marris, R., Martinez, J.I., Mosgaard, Ch., Normand-Plessier, C., Romantschuk, M., Rudan, F., Wagner, K., Werner, R.G. (1996). Safe biotechnology. 7. Classification of microorganisms on the basis of hazard. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **45**: 723-729.

Lucidi, V., Fiore, L., Caniglia, M., Rosati, P., Novello, F., Papadatou, B., Medda, E., Gentili, G., Amato, C., Castro, M. (1996). Poliomyelitis and tetanus immunization: antibody responses in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **15** (10): 914-916.

Mitnaul, L.J., Castrucci, M.R., Murti, K.G., Kawaoka, Y. (1996). The cytoplasmic tail of influenza A virus neuraminidase (NA) affects NA incorporation into virions, viron morphology and virulence in mice but it is not essential for virus replication. *J. Virol.*, **70** (12): 873-879.

Nicoletti, L., Ciufolini, M.G., Verani, P. (1996). Sandfly fever viruses in Italy. *Arch. Virol.*, **11** (Suppl.): 41-47.

Novello, F., Ridolfi, B., Fiore, L., Buttinelli, G., Medda, E., Favero, A., Marchetti, D., Gaglioppa, F. (1996). Comparison of capillary blood

versus venous blood samples in the assessment of immunity to measles.
J. Virol. Methods, **61**: 73-77.

Taddeo, B., Carlini, F., Verani, P., Engelman, A. (1996). Reversion of a human immunodeficiency virus type-1 integrase mutant at a second site restores enzyme function and virus infectivity. *J. Virol.*, **70** (12): 8277-8284.

Sottoprogetto 2: Epidemiologia dell'AIDS

Arcieri, R., Schinaia, N. (1996). Reclassified AIDS cases in Italy 1990-95. [Letter]. *Lancet*, **348** (9043): 1741-1742.

Conti, S., Cozzi Lepri, A., Farchi, G., Napoli, P.A., Prati, S., Rezza, G. (1996). AIDS: a major health problem among young Italian women. *AIDS*, **10**: 407-411.

Conti, S., Farchi, G., Galletti, A., Rezza, G., Prati, S. (1996). L'AIDS come problema di grande rilievo per la salute della donna. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 133-135.

De Santi, A. (1996). Formazione: strumento di prevenzione del disagio degli operatori del volontariato. *L'Assistenza Sociale*, (1): 162-164.

De Santi, A., Greco, D. (1996). La metodologia didattica del Piano Nazionale di Formazione AIDS. *Medic*, **4** (2): 100-103.

Giuliani, M., Suligoi, B. (1996). Immigrati e malattie sessualmente trasmesse. *Professione Sanità Pubblica e Medicina Pratica*, **5**: 32-35.

Mariotti, S., Cascioli, R. (1996). Sources of uncertainty in estimating HIV infection rates by back-calculation: an application to Italian data. *Stat. Med.*, **15**: 2669-2687.

Piovesan, C., Pezzotti, P., Rezza, G., Moro, G., Serpelloni, G., Scaggiante, R., Trivello, R., Ferraro, P. (1996). Sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS in Veneto: integrazione tra i due sistemi e confronto con stime mediante un modello di "back-calculation". *G. Ital. AIDS*, **7** (2): 45-54.

Serraino, D., Napoli, P.A., Zaccarelli, M., Alliegro, M.B., Pezzotti, P., Rezza, G. (1996). High frequency of invasive cervical cancer among female injecting drug users with AIDS in Italy. *AIDS*, **10**: 1041-1055.

Serraino, D., Pezzotti, P., Dorrucci, M., Alliegro, M.B., Sinicco, A., Rezza, G. (1996). Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. *Cancer*, **79**: 1004-1008.

Suligoi, B. (1996). The natural history of HIV infection among women as compared to men. *Sexually Transmitted Dis.*, **24** (2): 77-83.

Suligoi, B., Giuliani, M., Napoli, P.A., Rezza, G. (1996). AIDS e malattie a trasmissione sessuale in soggetti stranieri. *MEDITRAVEL*, **4** (1): 89-96.

Suligoi, B., Giuliani, M., e i Responsabili dei Centri del Sistema di Sorveglianza Nazionale delle MST e del Progetto di Sorveglianza MST in Stranieri. (1996). La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse: la metodologia e la sua applicazione. *Perspect. Gynecol. Obstetr.*, **1**: 206-211.

Suligoi, B., Giuliani, M., e i Responsabili del Progetto di Sorveglianza MST in Stranieri in Italia. (1996). Immigrazione e malattie sessualmente trasmesse. *DERMO-TIME*, **8** (3/4): 2-4.

Verdecchia, A., Grossi, P. (1996). Ruolo dell'età, della popolazione suscettibile e della mortalità competitiva nella stima backcalculation delle infezioni da HIV. *Stat. Appl.*, **8**: 127-140.

Sottoprogetto 3: Immunomodulatori, citochine e chemioterapia

Angioletta, L., Facchin, M., Stringaro, A., Maras, B., Simonetti, N., Cassone, A. (1996). Identification of a glucan-associated enolase as a main cell wall protein of *Candida albicans* and an indirect target of lipopeptide antimycotics. *J. Infect. Dis.*, **173**: 684-690.

Cassone, A. (1996). Cell-mediated immunity mechanisms in fungal infections. In: *Fungal diseases. Biology, immunology, and diagnosis*. P.H. Jacobs, L. Nall (Eds). New York, Marcel Dekker. p. 113-135.

Cassone, A., Orefici, G. (1996). Summary of TBC profile in the Horn of Africa. In: *Proceedings of the Regional conference of public*

health in the Horn of Africa. Addis Ababa, 2-5 April 1996. A.M. Ahmed, M. Barone, A. Bertini, R. Guerra, S. Manrho, A. Miozzo, F. Piccinno (Eds). ICHM - Istituto Superiore di Sanità, WHO Collaborating Centre; Italian Ministry of Foreign Affairs. Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 57-64.

Chiani, P., Torosantucci, A., Quinti, I., Cassone, A. (1996). Interleukin-10 inhibits the production of proinflammatory cytokines but neither lactoferrin release nor the anti-*Candida* activity of polymorphonuclear granulocytes from HIV-infected or uninfected subjects. *Immunol. Infect. Dis.*, **6**: 189-196.

Cornaglia, G., Ligozzi, M., Mazzariol, A., Valentini, M., Orefici, G., Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance, Fontana, R. (1996). Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerging Infect. Dis.*, **2** (4): 1-8.

Fantuzzi, L., Gessani, S., Borghi, P., Varano B., Conti, L., Puddu, P., Belardelli, F. (1996). Induction of interleukin 12(IL-12) by recombinant glycoprotein gp120 of human immunodeficiency virus type 1 in human monocytes/macrophages: requirement of gamma interferon for IL-12 secretion. *J. Virol.*, **70** (6): 4121-4124.

Fattorini, L., Vincent, V., Li, B., Xiao, Y., Varnecrot, A., Tortoli, E., Piersimoni, C., Mandler, F., Mascellino, M.T., Iona, E., Orefici, G. (1996). Type frequency and antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex strains isolated in Italy from AIDS and non-AIDS patients. *J. Chemother.*, **8** (1): 37-42.

Fattorini, L., Xiao, Y., Ausiello, C.M., Urbani, F., La Sala, A., Mattei, M., Orefici, G. (1996). Late acquisition of hyporesponsiveness to lypopolysaccharide by *Mycobacterium avium*-infected human macrophages in producing tumor necrosis factor- α but not interleukin-1 β and -6. *J. Infect. Dis.* **173**: 1030-1034.

Girmenia, C., Martino, P., De Bernardis, F., Gentile, G., Boccanera, M., Monaco, M., Antonucci, G., Cassone, A. (1996). Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin. Infect. Dis.*, **23**: 506-514.

Gomez, M.J., Torosantucci, A., Arancia, S., Maras, B., Parisi, L., Cassone, A. (1996). Purification of biochemical characterization of a

65-kilodalton mannoprotein (MP65), a main target of anti-*Candida* cell-mediated immune responses in humans. *Infect. Immun.*, **64** (7): 2577-2584.

La Sala, A., Urbani, F., Torosantucci, A., Cassone, A., Ausiello, C.M. (1996). Mannoproteins from *Candida albicans* elicit a Th-type-1 cytokine profile in human *Candida* specific long term T cell cultures. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents*, **10** (1): 8-12.

Mencacci, A., Spaccapelo, R., Del Sero, G., Enssle, K.H., Cassone, A., Bistoni, F., Romani, L. (1996). CD4⁺ T-helper-cell responses in mice with low-level *Candida albicans* infection. *Infect. Immun.*, **64** (12): 4907-4914.

Orefici, G. (1996). La sicurezza nel laboratorio di analisi microbiologica. Commenti al D.Lgs. 626. In: *Atti della Conferenza nazionale "I rischi microbiologici del 2000 nel settore alimentare. La garanzia della qualità operativa nel laboratorio di analisi microbiologica degli alimenti.* Bologna, 2 maggio 1996. Scuola di Specializzazione in Chimica e Tecnologie Alimentari; Facoltà di Chimica Industriale, Università degli Studi di Bologna. Oxoind, Lever Industriale. p. 25-29.

Pacifico, L., Scopetti, F., Ranucci, A., Pataracchia, M., Savignoni, F., Chiesa, C. (1996). Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** (4): 1005-1008.

Polonelli, L., De Bernardis, F., Conti, S., Boccanera, M., Magliani, W., Gerloni, M., Cantelli, C., Cassone, A. (1996). Human natural yeast killer toxin-like candidacidal antibodies. *J. Immunol.*, **156**: 1880-1885.

Ricci, M.L., von Hunolstein, C., Gomez, M.J., Parisi, L., Tissi, L., Orefici, G. (1996). Protective activity of a murine monoclonal antibody against acute and chronic experimental infection with type IV group B streptococcus. *J. Med. Microbiol.*, **44**: 475-481.

Rizza, P., Santini, S.M., Logozzi, M.A., Lapenta, C., Sestili, P., Gherardi, G., Lande, R., Spada, M., Parlato, S., Belardelli, F., Fais, S. (1996). T-cell dysfunctions in hu-PBL-SCID mice infected with human immunodeficiency virus (HIV) shortly after reconstitution: *in vivo* effects of HIV on highly activated human immune cells. *J. Virol.*, **70** (11): 7958-7964.

Suligoi, B., von Hunolstein, C., Orefici, G., Scopetti, F., Pataracchia, M., Greco, D. (1996). Epidemiologia delle infezioni invasive da streptococco beta-emolitico di gruppo A in Italia. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2** (6): 347-352.

Sottoprogetto 4: Meccanismi di trasmissione dell'infezione

Antonelli, M., Moro, M.L., D'Errico, R.R., Conti, G., Bufi, M., Gasparetto, A. (1996). Early and late onset bacteremia have different risk factors in trauma patients. *Intensive Care Med.*, **22**: 735-741.

Ascione, R., Gradoni, L., Maroli, M. (1996). Studio eco-epidemiologico su *Phlebotomus perniciosus* in focolai di leishmaniosi viscerale della Campania. *Parassitologia*, **38**.

Bigliocchi, F., Frusteri, L., Carricri, M.P., Maroli, M. (1996). Distribution and density of house dust mites *Dermatophagoides* spp. (Acarina: Pyroglyphidae) in the mattresses of two areas in Rome, Italy. *Parassitologia*, **38**.

Castagnola, E., Davidson, R.N., Fiore, P., Tasso, L., Rossi, G., Mangraviti, S., Di Martino, L., Scotti, S., Cascio, A., Pempinello, R., Gradoni, L., Giacchino, R. (1996). Early efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **90**: 317-318.

Ciceroni, L., Simeoni, J., Pacetti, A.I., Ciarrocchi, S., Cacciapuoti, B. (1996). Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in sheep and goats. Alto Adige - South Tyrol, Italy. *Microbiologica*, **19**: 171-174.

Corona, R., Caprilli, F., Giglio, A., Stroffolini, T., Tosti, M.E., Gentili, G., Prignano, G., Pasquini, P., Mele, A. (1996). Risk factors for hepatitis B virus infection among heterosexuals attending a sexually transmitted disease clinic in Italy: role of genital ulcerative diseases. *J. Med. Virol.*, **48**: 262-266.

Cortecchia, W., Curti, C., Dametto, M.P., Di Todaro, O., Moro, M.L., Petrosillo, N., Salis, C. (1996). Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie (IVU) nei pazienti cateterizzati: uso di catetere e assistenza infermieristica. Parte I. Evidenze esistenti sulla prevenzione delle infezioni delle vie urinarie. *G. Ital. Infezioni Osped.*, **3** (1): 9-14.

Cortecchia, W., Curti, C., Dametto, M.P., Di Todaro, O., Moro, M.L., Petrosillo, N., Salis, C. (1996). Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie (IVU) nei pazienti cateterizzati: uso di catetere e assistenza infermieristica. Parte II. Raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie. *G. Ital. Infezioni Osped.*, 3 (1) : 15-18.

Davidson, R.N., Di Martino, L., Gradoni, L., Giacchino, R., Gaeta, G.B., Pempinello, R., Scotti, S., Cascio, A., Castagnola, E., Maisto, A., Gramiccia, M., Di Caprio, D., Wilkinson, R.J., Bryceson, A.D.M. (1996). Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin. Infect. Dis.*, 22: 938-943.

Gradoni, L. (1996). Chemotherapy of leishmaniasis and trypanosomiasis: advances and failures. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 9: 435-438.

Gradoni, L., Pizzuti, R., Scalzone, A., Russo, M., Gramiccia, M., Di Martino, L., Pempinello, R., Gaeta, G.B. (1996). Recrudescence of visceral leishmaniasis unrelated to HIV infection in the Campania region of Italy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 90: 234-235.

Gradoni, L., Scalzone, A., Gramiccia, M., Troiani, M. (1996). Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1-infected individuals in Italy. *AIDS*, 10: 785-791.

HCR (Haut Commissariat des Nations Unies pour les Réfugiés). (1996). *Lutte antivectorielle dans les situations de réfugiés*. G. Sabatinelli (Ed.), Genève, Section D'Appui Technique et aux Programmes (PTSS)/HCR; Istituto Superiore di Sanità (ISS), Organisation Mondiale de la Santé (OMS). 104 p.

Khoury, C., Frusteri, L., Maroli, M. (1996). Contaminazioni entomatiche in farine tipo "00" di diversa provenienza. *Tecnica Molitoria*, 47 (11): 1074-1078.

Knudsen, A.B., Romi, R., Majori, G. (1996). Occurrence and spread in Italy of *Aedes albopictus*, with implications for its introduction into other parts of Europe. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.*, 12 (2): 177-183.

Mantega, V., Pinna, G., Tamburini, S., Romi, R. (1996). *Aedes albopictus* in Sardegna. *Ambiente Risorse Salute*, 45: 36-37.

Mari, A., Maroli, M. (1996). L'allergia agli acari della polvere domestica: un problema di igiene ambientale. *Ig. Sanità Pubbl.*, 4: 255-262.

Maroli, M. (1996). Note sulla zecca del cane, *Rhipicephalus sanguineus*, Latreille, 1806. In: Atti del Convegno "Aspetti di entomologia medica e veterinaria". Cremona, 28 marzo 1996. *Disinfestazione*, 13: 17-21.

Maroli, M., Khoury, C., Frusteri, L., Manilla, G. (1996). Diffusione della zecca del cane (*Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806) in Italia: un problema di salute pubblica. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 32 (3): 387-397.

Mele, A. (1996). Anti-hepatitis A virus (HAV) vaccination: guidelines for an immunization strategy in Italy. Workshop Consensus conference. Rome, May 2-3, 1995. *Ital. J. Gastroenterol.*, 28: 181-184.

Mele, A., Stroffolini, T., Palumbo, F., Gallo, G., Ragni, P., Balocchini, E., Tosti, M.E., Corona, R., Marzolini, M., Moiraghi, A., and the SEIEVA Collaborating Group. (1996). Incidence of and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a ten-year surveillance. *J. Hepatol.*, 26.

Moro, M.L. (1996). Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie nei pazienti cateterizzati: un progetto nazionale. *G. Ital. Infezioni Osped.*, 3 (1): 5-7.

Moro, M.L., Carrieri, M.P., Tozzi, A.E., Lana, S., Greco, D., and the Italian PRINOS Study Group. (1996). Risk factors for surgical wound infections in clean surgery: a multicenter study. *Ann. Ital. Chir.*, 67 (1): 13-19.

Moro, M.L., De Toni, A., Stolfi, I., Carrieri, M.P., Braga, M., Zunin, C. (1996). Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur. J. Pediatr.*, 155 (4): 315-322.

Moro, M.L., Jepsen, O.B., and the EURO.NIS Study Group. (1996). Infection control practices in intensive care units of 14 European countries. *Intensive Care Med.*, 22: 872-879.

Moro, M.L., Ruggeri, S., Pompili, S., Roberti, R., Sesti, E., Aparo, U.L., Batticcioca, D., Petrosillo, N., Ippolito, G., e il Gruppo dello Studio di Prevalenza. (1996). Studio di prevalenza delle infezioni ospedaliere in quindici ospedali della città di Roma. *G. Ital. Infezioni Osped.*, 3 (4): 171-184.

Moro, M.L., Stolfi, I. (1996). Studio multicentrico sulle infezioni nosocomiali in TIN. *Riv. Ital. Pediatr.*, **22**: 711-714.

Pianosi, G., Simoni, R., Annessi, G., Gradoni, L. (1996). Un caso di Post Kala-azar dermal leishmaniasis nell'area del Mediterraneo. *Chron. Dermatol.*, **6** (Suppl. 6): 65-73.

Russo, R., Nigro, L.C., Minniti, S., Montineri, A., Gradoni, L., Caldeira, L., Davidson, R.N. (1996). Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J. Infect.*, **32**: 133-137.

Sabatinelli, G., Romi, R., Ralamboranto, L., Majori, G. (1996). Age-related prevalence of *Plasmodium falciparum* circumsporozoite antibody in a hyperendemic area of Madagascar, and its relationship with parasite prevalence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **55** (3): 278-281.

Scaglia, M., Malfitano, A., Douville, H., Sacchi, P., Gatti, S., Gradoni, L., Gramiccia, M. (1996). Dermonodular and visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* with a new isoenzyme pattern: report of a case involving a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, **22**: 376-377.

Severini, C., Silvestrini, F., Mancini, P., La Rosa, G., Marinucci, M. (1996). Sequence and secondary structure of the rDNA second internal transcribed spacer in the sibling species *Culex pipiens* L. and *Cx. quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *Insect Mol. Biol.*, **5** (3): 181-186.

Stroffolini, T., Cialdea, L., Tosti, M.E., Grandolfo, M., Mele, A., and SEIEVA Collaborating Group. (1996). Vaccination campaign against hepatitis B for 12-year old-subjects in Italy. *Vaccine*, **14**.

Stroffolini, T., Marzolini, A., Palumbo, F., Novaco, F., Moiraghi, A., Balocchini, E., Bernacchia, R., Corona, R., Mele, A. (1996). Incidence of non-A,non-B and HCV positive hepatitis in healthcare workers in Italy. *J. Hospital Infect.*, **33**: 131-137.

Rapporti tecnici:

Agrimi, U., Mantovani, A. (1996). Patogeni trasmessi dai roditori infestanti. In: *Convegno "Aspetti tecnici, organizzativi ed ambientali*

della lotta antimurina". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 ottobre 1995. Atti a cura di R. Romi. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/11). p. 69-81.

Convegno "Aspetti tecnici, organizzativi ed ambientali della lotta antimurina". (1996). Atti a cura di R. Romi. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/11). 126 p.

Desjeux, P., Alvar, J., Gradoni, L., Gramiccia, M., Medrano, F.J., Deniau, M., Portus, M., Laguna, F., Farault-Gambarelli, F., Montalban, C., Marty, P., Rosenthal, E., Gemetchu, T., Russo, R., Dedet, J.P., Matheron, S., Antunes, F. (1996). *Epidemiological analysis of 692 retrospective cases of Leishmania/HIV co-infection*. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. (WHO/LEISH/96.39). 11 p.

Romi, R. (1996). *Linee guida per la sorveglianza e il controllo di Aedes albopictus in Italia*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/4). 51 p.

Tavola rotonda "Impurità solide negli sfarinati e nei prodotti di trasformazione: metodo ufficiale di analisi (fifth-test) e aspetti normativi". (1996). Atti a cura di M. Maroli, C. Khoury. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/8). 48 p.

Sottoprogetto 5: Meccanismi di virulenza

Baldassarri, L., Donelli, G., Gelosia, A., Voglino, M.C., Simpson, A.W., Christensen, G.D. (1996). Purification and characterization of the staphylococcal slime-associated antigen and its occurrence among *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates. *Infect. Immun.*, **64** (8): 3410-3415.

Caprioli, A., Pezzella, C., Morelli, R., Giannanco, A., Arista, S., Crotti, D., Facchini, M., Guglielmetti, P., Piersimoni, C., Luzzi, I., Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. (1996). Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **15** (10): 876-883.

Conte, M.P., Petrone, G., Longhi, C., Valenti, P., Morelli, R., Superti, F., Seganti, L. (1996). The effects of inhibitors of vacuolar

acidification on the release of *Listeria monocytogenes* from phagosomes of Caco-2 cells. *J. Med. Microbiol.*, **44**: 418-424.

Diamanti, E., Superti, F., Tinari, A., Marziano, M.L., Giovannangeli, S., Tafaj, F., Xhelili, L., Gani, D., Donelli, G. (1996). An epidemiological study on viral infantile diarrhoea in Tirana. *Microbiologica*, **19**: 9-14.

Donelli, G., Fabbri, A., Fiorentini, C. (1996). *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces cytoskeletal changes and surface blebbing in HT29 cells. *Infect. Immun.*, **64** (1): 113-119.

Fantasia, M., Filetici, E., Anastasio, M.P., Nastasi, A., Rubino, S. (1996). Approccio convenzionale e molecolare allo studio di ceppi epidemici di *Salmonella*. *Microbiol. Med.*, **11** (3): 180-182.

Farina, C., Goglio, A., Conedera, G., Minelli, F., Caprioli, A. (1996). Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* O157 and other enterohaemorrhagic *Escherichia coli* isolated in Italy. [Letter]. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **15**: 351-353.

Fiorentini, C., Matarrese, P., Fattorossi, A., Donelli, G. (1996). Okadaic acid induces changes in the organization of F-actin in intestinal cells. *Toxicon*, **34** (8): 937-945.

Giammanco, A., Maggio, M., Giammanco, G., Morelli, R., Minelli, F., Scheutz, F., Caprioli, A. (1996). Characteristics of *Escherichia coli* strains belonging to enteropathogenic *Escherichia coli* serogroups isolated in Italy from children with diarrhea. *J. Clin. Microbiol.*, **34** (3): 689-694.

Giammarioli, A.M., Mackow, E.R., Fiore, L., Greenberg, H.B., Ruggeri, F.M. (1996). Production and characterization of murine IgA monoclonal antibodies to the surface antigens of Rhesus rotavirus. *Virology*, **225**: 97-110.

Luzzi, I., Covacci, A., Censini, S., Pezzella, C., Crotti, D., Facchini, M., Giammanco, A., Guglielmetti, P., Piersimoni, C., Bonamico, M., Mariani, P., Rappuoli, R., Caprioli, A. (1996). Detection of a vacuolating cytotoxin in stools from children with diarrhea. *Clin. Infect. Dis.*, **23**: 101-106.

Manfredi Selvaggi, T.M., Ponzio, G., D'Ascenzo, E., Montanaro, C., Di Siena, A., Ciarallo, N., Ricci, N., Greco, D. (1996). Salmonellosi da veicoli inusuali nel Molise. *Ann. Ig.*, **8**: 523-530.

Mastrantonio, P., Cardines, R., Spigaglia, P. (1996). Oligonucleotide probes for detection of cephalosporinases among *Bacteroides* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** (4): 1014-1016.

Mastrantonio, P., Pantosti, A., Cerquetti, M., Fiorentini, C., Donelli, G. (1996). *Clostridium difficile*: an update on virulence mechanisms. *Anaerobe*, **2**: 337-343.

Pezzella, C., Dionisi, A.M., Luzi, G., Rinaldi, V., Benedetti, I., Aiuti, F., Luzzi, I. (1996). Infezioni intestinali da *Campylobacter* termofili in pazienti con immunodeficienza comune variabile. *Microbiol. Med.*, **11** (3): 291-292.

Pignato, S., Nastasi, A., Mammina, C., Fantasia, M., Giammanno, G. (1996). Phage types and ribotypes of *Salmonella enteritidis* in Southern Italy. *Zentralbl. Bakteriol.*, **283**: 399-405.

Scuderi, G., Fantasia, M., Filetici, E., Anastasio, M.P. (1996). Foodborne outbreaks caused by salmonella in Italy, 1991-4. *Epidemiol. Infect.*, **116**: 257-265.

Superti, F., Ammendolia, M.G., Tinari, A., Bucci, B., Giannamarioli, A.M., Rainaldi, G., Rivabene, R., Donelli, G. (1996). Induction of apoptosis in HT-29 cells infected with SA-11 rotavirus. *J. Med. Virol.*, **50**: 325-334.

Superti, F., Petrone, G., Pisani, S., Morelli, R., Ammendolia, M.G., Seganti, L. (1996). Superinfection by *Listeria monocytogenes* of cultured human enterocyte-like cells infected with poliovirus or rotavirus. *Med. Microbiol. Immunol.*, **185**: 131-137.

Tinari, A., Ammendolia, M.G., Superti, F., Donelli, G. (1996). Tubuloreticular structures induced by rotavirus infection in HT-29 cells. *Ultrastruct. Pathol.*, **20**: 571-576.

Voglino, M.C., Donelli, G., Rossi, P., Ludovisi, A., Rinaldi, V., Goffredo, F., Paloscia, R., Pozio, E. (1996). Intestinal microsporidiosis in Italian individuals with AIDS. *Ital. J. Gastroenterol.*, **28** (7): 381-386.

Sottoprogetto 6: Modelli animali

De Bernardis, F., Chiani, P., Ciccozzi, M., Pellegrini, G., Ceddia, T., D'Offizzi, G., Quinti, I., Sullivan, P.A., Cassone, A. (1996). Elevated

aspartic proteinase secretion and experimental pathogenicity of *Candida albicans* isolates from oral cavities of subjects infected with human immunodeficiency virus. *Infect. Immun.*, **64** (2): 466-471.

Gomez Morales, M.A., Ausiello, C.M., Guarino, A., Urbani, F., Spagnuolo, M.I., Pignata, C., Pozio, E. (1996). Severe, protracted intestinal Cryptosporidiosis associated with interferon γ deficiency: pediatric case report. *Clin. Infect. Dis.*, **22**: 848-850.

Pozio, E. (1996). Epidemiologia, diagnosi e trattamento delle infestazioni parassitarie intestinali trasmesse dalle acque. In: *Atti del Convegno nazionale "Migrazione, parassitosi e malattie trasmissibili: problema emergente"*. Torino, 15-16 novembre 1996. Ospedale Amedeo di Savoia, Fondazione Ivo de Carneri. p. 7-10.

Pozio, E., Guarino, A., Pignata, C., Gomez Morales, M.A. (1996). Possible development of resistance to fluconazole during suppressive therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. [Letter]. *Clin. Infect. Dis.*, **23**: 1337.

Titti, F., De Rossi, A., Geraci, A., Masiero, S., Corrias, F., Panzini, G., Sernicola, L., Maggiorella, M.T., Baroncelli, S., Fabiani, M., Amadori, A., Chieco-Bianchi, L., Verani, P. (1996). Immunotherapy of SIV-infected *Macaca fascicularis* with an inactivated whole SIV immunogen. *Cell. Pharmacol. AIDS Sci.*, **3**: 269-276.

Titti, F., Sernicola, L., Corrias, F., Borsetti, A., Maggiorella, M.T., Panzini, G., Geraci, A., Zamarchi, R., Amadori, A., Chieco-Bianchi, L., Verani, P. (1996). Vaccination of cynomolgus monkeys with whole inactivated or live-attenuated simian immunodeficiency virus. In: *Development and applications of vaccines and gene therapy in AIDS*. G. Giraldo, D.P. Bolognesi, M. Salvatore, E. Beth-Giraldo (Eds). *Antibiot. Chemother.*, **48**: 131-138.

Voglino, M.C., Donelli, G., Rossi, P., Ludovisi, A., Rinaldi, V., Goffredo, F., Paloscia, R., Pozio, E. (1996). Intestinal microsporidiosis in Italian individuals with AIDS. *Ital. J. Gastroenterol.*, **28** (7): 381-386.

Sottoprogetto 7: Tecniche diagnostiche avanzate

Barbanti, P., Fabbrini, G., Salvatore, M., Petraroli, R., Cardone, F., Maras, B., Equestre, M., Macchi, G., Lenzi, G.L., Pocchiari, M. (1996).

Polymorphism at codon 129 or codon 219 of *PRNP* and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology*, **47**: 734-741.

Budka, H., Aguzzi, A., Brown, P., Brucher, J.M., Bugiani, O., Collinge, J., Diringer, H., Gullotta, F., Haltia, M., Hauw, J.J., Ironside, J.W., Kretzschmar, H.A., Lantos, P.L., Masullo, C., Pocchiari, M., Schlote, W., Tateishi, J., Will, R.G. (1996). Konsensusbericht: Gewebsbehandlung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere spongiforme Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen. *Pathologe*, **17**: 171-176.

Carpenter, C.C.J., Fischl, M.A., Hammer, S.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Katzenstein, D.A., Montaner, J.S.G., Richman, D.D., Saag, M.S., Schooley, R.T., Thompson, M.A., Vella, S., Yeni, P.G., Volberding, P.A., for the International AIDS Society - USA. (1996). Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. *JAMA*, **276** (2): 146-154.

Carr, A., Vella, S., De Jong, M.D., Sorice, F., Imrie, A., Boucher, C.A., Cooper, D.A., for the Dutch-Italian-Australian Nevirapine Study Group. (1996). A controlled trial of nevirapine plus zidovudine versus zidovudine alone in p24 antigenemic HIV-infected patients. *AIDS*, **10**: 635-641.

Celano, G.V., Cafarchia, C., Pozio, E., Pavia, C., Casolino, A., Capriuolo, G., Fattizzo, F., Pomo, L., Rubini, A.R., Goffredo, E. (1996). Primo isolamento in Italia di larve di *Trichinella sp.* da carni di cavallo. *Ind. Aliment.*, **35**: 1311-1313.

Chiesi, A., Seeber, A.C., Dally, L.G., Floridia, M., Rezza, G., Vella, S. (1996). AIDS dementia complex in the Italian national AIDS registry: temporal trends (1987-93) and differential incidence according to mode of transmission of HIV-1 infection. *J. Neurol. Sci.*, **144**: 107-113.

Delta Coordinating Committee. (1996). A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet*, **348**: 283-291.

Per l'Istituto Superiore di Sanità: S. Vella.

Gentile, G., Mele, A., Monarca, B., Vitale, A., Pulsoni, A., Visani, G., Castelli, G., Rapicetta, M., Verani, P., Martino, P., Mandelli, F., and

the Italian Leukemia Study Group (1996). Hepatitis B and C viruses, human T-cell lymphotropic virus type I and II, and leukemias: a case control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, **5**: 227-230.

Greco, D., Salmaso, S., Mastrantonio, P., Giuliano, M., Tozzi, A.E., Anemona, A., Ciofi degli Atti, M.L., Giannamico, A., Panei, P., Blackwelder, W.C., Klein, D.L., Wassilak, S.G.F., Progetto Pertosse Working Group. (1996). A controlled trial of two acellular and one whole-cell vaccine against pertussis. *N. E. J. Med.*, **334** (6): 341-348.

Hermans, P., Lundgren, J., Sommereijns, B., Pedersen, C., Vella, S., Katlama, C., Lüthy, R., Pinching, A.J., Gerstoft, J., Pehrson, P., Clumeck, N., for the AIDS in Europe Study Group (1996). Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. *AIDS*, **10**: 911-917.

von Hunolstein, C. (1996). Difterite. In: *Enciclopedia medica italiana*. Torino, UTET. p. 1599-1603.

von Hunolstein, C., Alfarone, G., La Valle, R., Efstratiou, A., De Zoysa, A., Orefici, G. (1996). Caratteristiche molecolari dei ceppi di *Corynebacterium diphtheriae* recentemente isolati in Italia. *Microbiol. Med.*, **11** (4): 509-512.

Ingrosso, L., Pocchiari, M. (1996). Malattie infettive da agenti non convenzionali. *21^{mo} Secolo Sci. Tecnol.*, (2): 18-26.

Jacobsen, H., Hänggi, M., Ott, M., Duncan, I.B., Andreoni, M., Vella, S., Mous, J. (1996). Reduced sensitivity to saquinavir: an update on genotyping from phase I/II trials. *Antivir. Res.*, **29**: 95-97.

Jacobsen, H., Hänggi, M., Ott, M., Duncan, I.B., Owen, S., Andreoni, M., Vella, S., Mous, J. (1996). *In vivo* resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: mutations, kinetics, and frequencies. *J. Infect. Dis.*, **173**: 1379-1387.

Mastrantonio, P., Stefanelli, P., Giuliano, M. (1996). Polymerase chain reaction for the detection of *Bordetella pertussis* in clinical nasopharyngeal aspirates. *J. Med. Microbiol.*, **44**: 261-266.

Nardiello, S., Pasquale, G., Gaeta, G.B., Rapicetta, M., Giusetto, G. (1996). Diagnostic flow chart in chronic HCV infection. A proposal. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2** (1): 8-17.

Petraroli, R., Pocchiari, M. (1996). Codon 219 polymorphism of PRNP in healthy Caucasians and Creutzfeldt-Jakob disease patients. [Letter]. *Am. J. Human Genet.*, **58**: 888-889.

Pocchiari, M. (1996). Problems in the evaluation of theoretical risks for humans to become infected with BSE-contaminated bovine-derived pharmaceutical products. In: *Bovine spongiform encephalopathy. The BSE dilemma*. C.J. Gibbs Jr. (Ed.). New York, Springer Verlag. p. 375-383.

Pocchiari, M., Ingrosso, L., Ladogana, A. (1996). Effect of amphotericin B on different experimental strains of spongiform encephalopathy agents. In: *Bovine spongiform encephalopathy. The BSE dilemma*. C.J. Gibbs Jr. (Ed.). New York, Springer Verlag. p. 271-281.

Pozio, E., La Rosa, G., Serrano, F.J., Barrat, J., Rossi, L. (1996). Environmental and human influence on the ecology of *Trichinella spiralis* and *Trichinella britovi* in Western Europe. *Parasitology*, **113**: 527-533.

Pozio, E., La Rosa, G., Yamaguchi, T., Saito, S. (1996). *Trichinella britovi* from Japan. *J. Parasitol.*, **82** (5): 847-849.

Ruggieri, A., Argentini, C., Kouruma, K., Chionne, P., D'Ugo, E., Spada, E., Dettori, S., Sabbatani, S., Rapicetta, M. (1996). Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 2 variants in West Central Africa (Guinea Conakry). *J. Gen. Virol.*, **77**: 2073-2076.

Salvatore, M., Pocchiari, M., Cardone, F., Petraroli, R., D'Alessandro, M., Galvez, S., Brown, P., Macchi, G., Fieschi, C., Colosimo, C. (1996). Codon 200 mutation in a new family of Chilean origin with Creutzfeldt-Jakob disease. [Letter]. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, **61**: 111-112.

Stefanelli, P., Giuliano, M., Bottone, M., Spigaglia, P., Mastrantonio, P. (1996). Polymerase chain reaction for the identification of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **24**: 197-200.

Sudre, P., Hirschel, B.J., Gatell, J.M., Schwander, S., Vella, S., Katlama, C., Ledergerber, B., d'Arminio Monforte, A., Goebel, F.D.,

Pehrson, P.O., Pedersen, C., Lundgren, J.D., and the AIDS in Europe Study Group. (1996). Tuberculosis among European patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Tubercle Lung Dis.*, **77**: 322-328.

Suligoi, B., von Hunolstein, C., Orefici, G., Scopetti, F., Pataracchia, M., Greco, D. (1996). Epidemiologia delle infezioni invasive da streptococco beta-emolitico di gruppo A in Italia. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2** (6): 347-352.

Vella, S., Floridia, M., Dally, L.G., Tomino, C., Fragola, V., Weimer, L.E., Milazzo, F., Mazzotta, F., Moroni, M., Pastore, G., Scalise, G., Sinicco, A., Ortona, L., De Rienzo, B., Dianzani, F. (1996). A randomized trial (ISS 901) of switching to didanosine versus continued zidovudine after the diagnosis of AIDS. *J. AIDS Human Retrovirol.*, **12**: 462-469.

Vella, S., Galluzzo, C., Giannini, G., Pirillo, M.F., Duncan, I., Jacobsen, H., Andreoni, M., Sarmati, L., Ercoli, L. (1996). Saquinavir/zidovudine combination in patients with advanced HIV infection and no prior antiretroviral therapy: CD4+ lymphocyte/plasma RNA changes, and emergence of HIV strains with reduced phenotypic sensitivity. *Antiviral Res.*, **29**: 91-93.

Vella, S., Lazzarin, A., Carosi, G., Sinicco, A., Armignacco, O., Angarano, G., Andreoni, M., Tambussi, G., Chiodera, A., Floridia, M., Scaccabarozzi, S., Facey, K., Duncan, I., Boudes, P., Bragman, K. (1996). A randomized controlled trial of a proteinase inhibitor (saquinavir) in combination with zidovudine in previously untreated patients with advanced HIV infection. *Antiviral Ther.*, **1** (3): 129-140.

Vella, S., Pirillo, M.F. (1996). Combination therapy in the management of HIV infection. *Methodol. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **18** (Suppl. C): 23-26.

Will, R.G., Ironside, J.W., Zeidler, M., Cousens, S.N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., Smith, P.G. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, **347**: 921-925.

Rapporti tecnici:

Progetto Pertosse 1992-1994. Studio clinico controllato sull'efficacia dei vaccini antipertosse in Italia. (1996). Rapporto finale a cura di S. Salmaso, P. Mastrantonio e M.L. Ciofi degli Atti. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/23). 34 p.

Altre ricerche afferenti al Progetto "Patologia infettiva"

Adone, R., Piccininno, G., Pistoia, C., Bianchi, R., Ciuchini, F. (1996). Detection of *Vibrio anguillarum* by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay performed with monoclonal antibodies. *J. Vet. Med. B.*, **43**.

Alfano, G., Catalano, L., Pescini, A., Zucchelli, P. (1996). Il comitato trasfusionale ospedaliero. *La Trasfusione del Sangue*, **41** (5): 534-539.

Alliegro, M.B., Dorrucci, M., Pezzotti, P., Rezza, G., Sinicco, A., Barbanera, M., Castelli, F., Tarantini, G., Petrucci, A., and the Italian HIV Seroconversion Study. (1996). *Herpes zoster* and progression to AIDS in a cohort of individuals who seroconverted to human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, **23**: 990-995.

Barca, A., Sardelli, R., Mozzi, F., Pizzocolo, G., Calcagno, L., Orlando, M. (1996). Programma nazionale di valutazione esterna della qualità dei test di screening anti-HIV presso le strutture trasfusionali (ST) italiane. Risultati relativi al 1995. *La Trasfusione del Sangue*, **41** (6): 564-571.

Boschini, A., Smacchia, C., Di Fine, M., Schiesari, A., Ballarini, P., Arlotti, M., Gabrielli, C., Castellani, G., Genova, M.G., Pantani, P., Cozzi Lepri, A., Rezza, G. (1996). Community-acquired pneumonia in a cohort of former drug users with or without human immunodeficiency virus infection; incidence, etiologies, and clinical aspects. *Clin. Infect. Dis.*, **23**: 107-113.

Conferenza nazionale di consenso per un programma strategico nazionale che aumenti e ottimizzi la copertura vaccinale della popolazione pediatrica italiana. (1996). *Medico e Bambino*, **15** (3): 32-36.

Per l'ISS hanno partecipato: A.E. Tozzi, M.L. Ciofi degli Atti.

Filippi, E., Capula, M., Luiselli, L., Agrimi, U. (1996). The prey spectrum of *Natrix natrix* (LINNAEUS, 1758) and *Natrix tessellata* (LAURENTI, 1768) in sympatric populations. *Herpetozoa*, **8**: 155-164.

Fortini, P., Raspaglio, G., Falchi, M., Dogliotti, E. (1996). Analysis of DNA alkylation damage and repair in mammalian cells by the comet assay. *Mutagenesis*, **11** (2): 169-175.

Frati, R., Agrimi, U., Kennedy, S., Forletta, R., Terracciano, G., Marcon, S., Di Guardo, G. (1996). Parassitosi nei mammiferi acquatici con particolare riferimento ai cetacei. *Obiettivi e Documenti Veterinari*, **1**: 79-88.

Galai, N., Cozzi Lepri, A., Vlahov, D., Pezzotti, P., Sinicco, A., Rezza, G. (1996). Temporal trends of initial CD4 cell counts following human immunodeficiency virus seroconversion in Italy, 1985-1992. *Am. J. Epidemiol.*, **143** (3): 278-282.

Hershaw, R.C., Galai, N., Fukuda, K., Gruber, J., Vlahov, D., Rezza, G., Klein, R.S., Des Jarlais, D.C., Vitek, C., Khabbaz, R., Freels, S., Zuckerman, R., Pezzotti, P., Kaplan, J.E. (1996). An international collaborative study of the effects of coinfection with human T-lymphotropic virus type II on human immunodeficiency virus type I disease progression in injection drug users. *J. Infect. Dis.*, **174** (2): 309-317.

Lukwya, M., Declerck, S., Piconi, S., Tamburini, M., Greco, D., Milazzo, F. (1996). Prevalence of HIV infection among hospital patients in Northern Uganda. *G. Ital. Mal. Infett.*, **2** (1): 23-26.

Manfredi Selvaggi, T., Rezza, G., Scagnelli, M., Rigoli, R., Rassu, M., De Lalla, F., Pellizzer, G., Tramarin, A., Bettini, C., Costanza, B., Zampieri, L., Belloni, M., Della Pozza, E., Marangon, S., Marchioreto, N., Togni, G., Giacobbo, M., Todescato, A., Binkin, N. (1996). Investigation of a Q-fever outbreak in Northern Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 403-408.

Petrucci, A., Dorruci, M., Alliegro, M.B., Pezzotti, P., Rezza, G., Sinicco, A., Lazzarin, A., Angarano, G., e il Gruppo dell'Italian Seroconversion Study. (1996). I "long term non-progressor" negli studi di coorte sull'infezione da HIV. *G. Ital. AIDS*, **7** (1): 15-22.

Pezzotti, P., Phillips, A.N., Dorrucci, M., Cozzi Lepri, A., Galai, N., Vlahov, D., Rezza, G., and the Italian Seroconversion Study Group. (1996). Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *Br. Med. J.*, **313**: 583-586.

Piccininno, G., Ciuchini, F., Adone, R., Ceschia, G., Giorgetti, G. (1996). Morphological, physico-chemical and biological variations in *Vibrio anguillarum* cultured at low osmolarity. *Microbiologica*, **19**.

Rezza, G., Pizzuti, R., De Campora, E., De Masi, S., Vlahov, D. (1996). Tetanus and injections drug use: rediscovery of a neglected problem? *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 655-656.

Rezza, G., Sagliocca, L., Zaccarelli, M., Nespoli, M., Siconolfi, M., Baldassarre, C. (1996). Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users with low seroprevalence. *Scand. J. Infect. Dis.*, **28**: 27-29.

Rizzardini, G., Piconi, S., Ruzzante, S., Fusi, M.L., Lukwiya, M., Declich, S., Tamburini, M., Villa, M.L., Fabiani, M., Milazzo, F., Clerici, M. (1996). Immunological activation markers in the serum of African and European HIV-seropositive and seronegative individuals. *AIDS*, **10**: 1535-1542.

Sabbatani, S., Ferro, A., Gomez, V., García Lacerda, L., Rezza, G. (1996). Il complesso AIDS - tubercolosi in Guinea Bissau: aggiornamento epidemiologico. *Le Infezioni in Medicina*, (3): 146-148.

Salamina, G., Dalle Donne, E., Niccolini, A., Poda, G., Cesaroni, D., Bucci, M., Fini, R., Maldini, M., Schuchat, A., Swaminathan, B., Bibb, W., Rocourt, J., Binkin, N., Salmaso, S. (1996). A foodborne outbreak of gastroenteritis involving *Listeria monocytogenes*. *Epidemiol. Infect.*, **117**: 429-436.

Sardelli, R., Barca, A., Declich, P., Mandarino, L., Mozzi, F., Pizzocolo, G., Orlando, M. (1996). Programma nazionale di valutazione esterna della qualità dei test di screening HBsAg ed anti-HCV presso le strutture trasfusionali (ST) italiane. Risultati relativi al 1995. *La Trasfusione del Sangue*, **41** (6): 572-578.

Stolfi, I., Salamina, G., Lana, S., Moro, M.L. (1996). La tubercolosi in età pediatrica in Italia. *Riv. Ital. Pediatr.*, **22**: 342-349.

Taruscio, D. (1996). Fluorescence *in situ* hybridization on tissues. In: *Hybridation in situ fluorescente en cytogénétique moléculaire et biologie cellulaire*. Le Vesinet, 23-24 Septembre 1996. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). 3 p.

Taruscio, D., Mantovani, A. (1996). Eleven chromosomal integration sites of a human endogenous retrovirus (HERV 4-1) map close to known loci of thirteen hereditary malformation syndromes. *Teratology*, **54**: 108-110.

Tollis, M., Di Trani, L., Cordioli, P., Vignolo, E., Di Pasquale, I. (1996). Serological responses in calves to vaccines against bovine respiratory syncytial, bovine viral diarrhea, infectious bovine rhinotracheitis, and parainfluenza 3 viruses. *Dev. Biol. Stand.*, **86**: 147-156.

Tozzi, A.E., Ciofi Degli Atti, M.L. (1996). Vaccini antipertosse: studi comparativi e loro implicazioni per la pratica in Italia. Il problema del costo. *Medico e Bambino*, **15** (3): 19-21.

Tozzi, A.E., Ciofi Degli Atti, M.L., Panei, P., Anemona, A., Binkin, N., Salmaso, S., Luzi, S., Greco, D. (1996). Predicting the accrual rate in a vaccine clinical trial: an *a posteriori* evaluation of the feasibility study. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **44** (5): 387-393.

Zampieri, L., Belloni, M., Della Pozza, E., Marangon, S., Marchioreto, N., Togni, G., Giacobbo, M., Todescato, A., Binkin, N. (1996). Investigation of a Q-fever outbreak in Northern Italy. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 403-408.

Progetto:
Patologia non infettiva

Sottoprogetto 1: Fisiopatologia cellulare

Baiocchi, M., Chelucci, C., Federico, M., Verani, P., Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V. (1996). *¹H NMR spectroscopy reveals that HIV-1 does not cross the plasma membrane of CD4 positive UT-7 cells.* In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* Fourth scientific meeting and exhibition. New York (USA), April 27 - May 3, 1996. Vol., 2, p.1145.

Carpinelli, G., Canese, R., Podo, F., Carapella, C.M., Raus, L., Caroli, F. (1996). *MRS di tumori neuroepiteliali.* In: *Biologia, diagnosi e trattamento dei gliomi maligni.* I° Corso di aggiornamento. S. Palomba, 14-16 novembre 1996. A cura di C.M. Carapella, B. Jandolo, R. Sofietti. Roma, Associazione Italiana di Neuro-Oncologia. p. 79-87.

Carpinelli, G., Carapella, C.M., Palombi, L., Raus, L., Caroli, F., Podo, F. (1996). *Differentiation of glioblastoma multiforme from astrocytomas by *in vitro* ¹H MRS analysis of human brain tumors.* In: *Proceedings of the special symposium on "Lipid metabolism and function in cancer. Significance of magnetic resonance spectroscopy (MRS) measurements in relation to biochemical processes and cellular control". Corfu (Greece), 17-22 October 1995.* F. Podo, J.D. de Certaines (Eds). *Anticancer Res.*, 16: 1559-1564.

Cesano, A., Pierson, G., Visonneau, S., Migliaccio, A.R., Santoli, D. (1996). *Use of a lethally irradiated major histocompatibility complex nonrestricted cytotoxic T-cell line for effective purging of marrows containing lysis-sensitive or -resistant leukemic targets.* *Blood*, 87 (1): 393-403.

Coccia, E.M., Stellacci, E., Marziali, G., Orsatti, R., Perotti, E., Del Russo, N., Testa, U., Battistini, A. (1996). *Iron regulation of transferrin receptor and ferritin expression in differentiating Friend leukemia cells.* In: *Molecular biology of hematopoiesis.* N.G. Abraham, S. Asano, G. Brittinger, R. Shadduck (Eds). p. 693-704.

De Beer, R., Van den Boogaart, A., Cady, E.B., Graveron-Demilly, D., Knijn, A., Langenberger, K.W., Lindon, J.C., Ohlhoff, A., Serrai, H., Wylezinska-Arridge, M. (1996). *Multicentre quantitative data-analysis trial: the overlapping background problem.* In: *Eurospin annual 1995-1996. Concerted action "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 1);*

Commission of the European Communities. F. Podo, W.M.M.J. Bovée, J.D. de Certaines, O. Henriksen, M.O. Leach, D. Leibfritz (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 341-365.

Eddleman, K.A., Chervenak, F.A., George-Siegel, P., Migliaccio, G., Migliaccio, A.R. (1996). Circulating hematopoietic stem cell populations in human fetuses: implications for fetal gene therapy and alterations with *in utero* red cell transfusion. *Fetal Diagn. Ther.*, **11**: 231-240.

Elson, C.O., Tomasi, M., Dertzbaugh, M.T., Thaggard, G., Hunter, R., Weaver, C. (1996). Oral-antigen delivery by way of a multiple emulsion system enhances oral tolerance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **778**: 156-162.

Eurospin annual 1995-1996. (1996). Concerted action "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 1); Commission of the European Communities. F. Podo, W.M.M.J. Bovée, J.D. de Certaines, O. Henriksen, M.O. Leach, D. Leibfritz (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. 450 p.

Franco, A.R. (1996). Il G-CSF: struttura, attività biologica e potenzialità terapeutica. In: *L'approccio integrato alla moderna biologia: uomo, territorio, ambiente*. E. Landi, S. Dumontet (Eds). p. 411-432.

Gigliani, F., Longo, F., Gaddini, L., Battaglia, P.A. (1996). Interactions among the bHLH domains of the proteins encoded by the *Enhancer of split* and *achaete-scute* gene complexes of *Drosophila*. *Mol. Gen. Genet.*, **251**: 628-634.

Guidoni, L., Luciani, A.M., Rosi, A., Viti, V., Cherubini, R. (1996). Changes in lipid metabolism detected in HeLa cells and in their PCA extracts after irradiation with low and high LET particles. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Fourth scientific meeting and exhibition. New York (USA), April 27 - May 3, 1996. Vol. 2 p.1137.

Ippoliti, R., Lendaro, E., Bellelli, A., Fiani, M.L., Benedetti, P.A., Evangelista, V., Brunori, M. (1996). A saporin-insulin conjugate: synthesis and biochemical characterization. *Nat. Toxins*, **4**: 156-162.

Keevil, S.F., Topp, S., Leach, M.O., Ring, P., Henriksen, O., Barbiroli, B., Cady, E.B., Carlier, P., Gobbi, G., Hennig, J., Kügel, H., Moser, E., Mlynárik, V., Podo, F. (1996). A multicentre trial of protocols and test objects for metabolite quantification by *in vivo* localised proton magnetic resonance spectroscopy. In: *Eurospin annual 1995-1996. Concerted action "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 1); Commission of the European Communities. F. Podo, W.M.M.J. Bovée, J.D. de Certaines, O. Henriksen, M.O. Leach, D. Leibfritz (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità.* p. 229-241.

Mallozzi, C., Di Stasi, A.M.M., Minetti, M. (1996). Nitric oxide induces a transmembrane signal in human erythrocytes involving glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and Band 3. In: *The biology of nitric oxide. Part 5.* S. Moncada, J. Stamler, S. Gross, E.A. Higgs (Eds). Portland Press Proceedings. p. 122.

Migliaccio, A.R., Migliaccio, G., Ashihara, E., Moroni, E., Giglioni, B., Ottolenghi, S. (1996). Erythroid-specific activation of the distal (testis) promoter of GATA1 during differentiation of purified normal murine hematopoietic stem cells. In: *Molecular biology of hematopoiesis.* N.G. Abraham, S. Asano, G. Brittinger, R. Shadduck (Eds). New York, Plenum Press. p. 377-385. *Acta Haematol.*, **95**: 229-235.

Migliaccio, A.R., Vannucchi, A.M., Migliaccio, G. (1996). Molecular control of erythroid differentiation. *Int. J. Hematol.*, **64**: 1-29.

Migliaccio, G., Baiocchi, M., Adamson, J.W., Migliaccio, A.R. (1996). Isolation and biological characterization of two classes of blast-cell colony-forming cells from normal murine marrow. *Blood*, **87** (10): 4091-4099.

Migliaccio, G., Baiocchi, M., Hamel, N., Eddleman, K., Migliaccio, A.R. (1996). Circulating progenitor cells in human ontogenesis: response to growth factors and replating potential. *J. Hematother.*, **5**: 161-170.

Migliaccio, G., Galli, M.C. (1996). Le interleuchine. In: *L'approccio integrato alla moderna biologia: uomo, territorio, ambiente.* E. Landi, S. Dumontet (Eds). p. 385-409.

Minetti, M. (1996). Determinazione di NO in cellule e tessuti biologici. In: *III Scuola di Risonanza di Spin Elettronico. Fondamenti*

teorici, metodologie sperimentali, applicazioni nei materiali, in chimica e in biologia. Brallo di Pregola (PV), 28 settembre - 6 ottobre 1996. Organizzata in collaborazione con il Dipartimento di Chimica Generale, Università di Pavia. GIRSE (Gruppo Italiano di Risonanza di Spin Elettronico). p. 317-332.

Minetti, M., Pietraforte, D., Di Stasi, A.M.M., Mallozzi, C. (1996). Nitric oxide-dependent NAD linkage to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: possible involvement of a cysteine thiyl radical intermediate. *Biochem. J.*, **319**: 369-375.

Pietraforte, D., Mallozzi, C., Di Stasi, A.M.M., Scorza, G., Minetti, M. (1996). Protein thiyl free radicals produced by nitric oxide and nitric oxide donors. *Res. Chem. Intermed.*, **22** (5): 481-489.

Pietraforte, D., Minetti, M. (1996). Peroxinitrite-dependent oxidative modification of proteins in human plasma. In: *The biology of nitric oxide*. Part 5. S. Moncada, J. Stamler, S. Gross, E.A. Higgs (Eds). Portland Press Proceedings. p. 111.

Podo, F. (1996). The EU BIOMED 1 concerted action on cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy. In: *Eurospin annual 1995-1996*. Concerted action "Cancer and brain disease characterization and therapy assessment by quantitative magnetic resonance spectroscopy". Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 1); Commission of the European Communities. F. Podo, W.M.M.J. Bovée, J.D. de Certaines, O. Henriksen, M.O. Leach, D. Leibfritz (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 3-14.

Podo, F., Bovée, W.M.M.J., Orr, J.S. (1996). Whole body machines: quality control. In: *Encyclopedia of nuclear magnetic resonance*. D.M. Grant, R.K. Harris (Eds). Chichester, Wiley. p. 4990-4995.

Podo, F., de Certaines, J.D. (1996). Magnetic resonance spectroscopy in cancer: phospholipid, neutral lipid and lipoprotein metabolism and function. In: Proceedings of the special symposium on "Lipid metabolism and function in cancer. Significance of magnetic resonance spectroscopy (MRS) measurements in relation to biochemical processes and cellular control". Corfu (Greece), 17-22 October 1995. F. Podo, J.D. de Certaines (Eds). *Anticancer Res.*, **16** (3B): 1305-1316.

Podo, F., Ferretti, A., Knijn, A., Zhang, P., Ramoni, C., Barletta, B., Pini, C., Baccarini, S., Pulciani, S. (1996). Detection of phospha-

tidylcholine-specific phospholipase C in NIH-3T3 fibroblasts and their H-ras transformants: NMR and immunochemical studies. In: Proceedings of the special symposium on "Lipid metabolism and function in cancer. Significance of magnetic resonance spectroscopy (MRS) measurements in relation to biochemical processes and cellular control". Corfu (Greece), 17-22 October 1995. F. Podo, J.D. de Certaines (Eds). *Anticancer Res.*, **16** (3B): 1399-1412.

Proceedings of the special symposium on "Lipid metabolism and function in cancer. Significance of magnetic resonance spectroscopy (MRS). Measurements in relation to biochemical processes and cellular control". (1996). Corfù (Greece), 17-22 October 1995. F. Podo, J.D. de Certaines (Eds). *Anticancer Res.*, **16** (3B): 1305-1594.

Riccobono, F., Fiani, M.L. (1996). Mannose receptor dependent uptake of ricin A₁ and A₂ chains by macrophages. *Carbohydr. Res.*, **282**: 285-292.

Rosi, A., Guidoni, L., Luciani, A.M., Viti, V., Cherubini, R. (1996). Changes in lipid metabolism are evidenced by NMR spectroscopy, in HeLa cells and in their PCA extracts upon irradiation with low and high LET particles. In: *Proceedings of 2nd National joint congress SIRR-GIR*. Palermo (Italy), September 11-14, 1996. G. Spadaro (Ed.). Italian Society of Radiation Research; Radiochemistry Interdivisional Group, Italian Chemical Society. p. 396-399.

Sica, S., Rutella, S., Testa, U., Martucci, R., Menichella, G., Salutari, P., Chiusolo, P., Leone, G., Peschle, C. (1996). Endogenous cytokine levels after immunoselected CD34⁺ peripheral blood progenitor cell transplantation. *Br. J. Haematol.*, **93**: 492-494.

Testa, U., Fossati, C., Samoggia, P., Masciulli, R., Mariani, G., Hassan, H.J., Sposi, N.M., Guerrero, R., Rosato, V., Gabbianelli, M., Pelosi, E., Valtieri, M., Peschle, C. (1996). Expression of growth factor receptors in unilineage differentiation culture of purified hematopoietic progenitors. *Blood*, **88** (9): 3391-3406.

Tocci, A., Parolini, I., Gabbianelli, M., Testa, U., Luchetti, L., Samoggia, P., Masella, B., Russo, G., Valtieri, M., Peschle, C. (1996). Dual action of retinoic acid on human embryonic/fetal hematopoiesis: blockade of primitive progenitor proliferation and shift from multipotent/erythroid/monocytic to granulocytic differentiation program. *Blood*, **88** (8): 2878-2888.

Tomasi, M., Hearn, T.L. (1996). ISCOMs, liposomes, and oil-based vaccine delivery systems. In: *Mucosal vaccines*. Academic Press. p. 175-186.

Ziegler, B.L., Thoma, S.J., Lamping, C.P., Valtieri, M., Müller, R., Samoggia, P., Bühring, H.J., Peschle, C., Fliedner, T.M. (1996). Surface antigen expression on CD34⁺ cord blood cells: comparative analysis by flow cytometry and limiting dilution (LD) RT-PCR of chymopapain-treated or untreated cells. *Cytometry*, **25**: 46-57.

Sottoprogetto 2: Immunologia

Angioletta, L., Facchin, M., Stringaro, A., Maras, B., Simonetti, N., Cassone, A. (1996). Identification of a glucan-associated enolase as a main cell wall protein of *Candida albicans* and an indirect target of lipopeptide antimycotics. *J. Infect. Dis.*, **173**: 684-690.

Arancia, G., Molinari, A., Crateri, P., Stringaro, A., Ramoni, C., Dupuis, M.L., Gomez, M.J., Torosantucci, A., Cassone, A. (1996). Noninhibitory binding of human interleukin-2-activated natural killer cells to the germ tube forms of *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, **63**(1): 280-288.

Ausiello, C.M., La Sala, A., Ramoni, C., Urbani, F., Funaro, A., Malavasi, F. (1996). Secretion of IFN-γ, IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-10 cytokines after activation of human purified T lymphocytes upon CD38 ligation. *Cell. Immunol.*, **173**: 192-197.

Barletta, B., Afferni, C., Tinghino, R., Mari, A., Di Felice, G., Pini, C. (1996). Cross-reactivity between *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* pollen extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **98**: 797-804.

Boirivant, M., Fuss, I., Fiocchi, C., Klein, J.S., Strong, S.A., Strober, W. (1996). Hypoproliferative human lamina propria T cells retain the capacity to secrete lymphokines when stimulated via the CD2/CD28 pathways. *Proc. Am. Assoc. Phys.*, **108** (1): 55-67.

Boirivant, M., Pica, R., De Maria, R., Testi, R., Pallone, F., Strober, W. (1996). Stimulated human lamina propria T cells manifest enhanced Fas-mediated apoptosis. *J. Clin. Invest.*, **98**: 2616-2622.

Cianfriglia, M., Poloni, F., Signoretti, C., Romagnoli, G., Tombesi, M., Felici, F. (1996). Topology of MDR1-P-glycoprotein as indicated by epitope mapping of monoclonal antibodies to human MDR cells. *Cytotechnology*, **19**: 247-251.

De Maria, R., Boirivant, M., Cifone, M.G., Roncaiolli, P., Hahne, M., Tschopp, J., Pallone, F., Santoni, A., Testi, R. (1996). Functional expression of Fas and Fas ligand on human gut lamina propria T lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, **97**: 316-322.

Federico, M., Bona, R., D'Aloja, P., Baiocchi, M., Pugliese, K., Nappi, F., Chelucci, C., Mavilio, F., Verani, P. (1996). Anti-HIV viral interference induced by retroviral vectors expressing a non-producer HIV-1 variant. In: Proceedings of the 9th Symposium on molecular biology of hematopoiesis. Genoa (Italy), June 23-27, 1995. *Acta Haematol.*, **95**: 199-203.

Fuss, I.J., Neurath, M., Boirivant, M., Klein, J.S., de la Motte, C., Strong, S.A., Fiocchi, C., Strober, W. (1996). Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. *J. Immunol.*, **157**: 1261-1270.

Lucarelli, M., Palitti, F., Carotti, D., Cianfriglia, M., Signoretti, C., Bozzi, A., Strom, R. (1996). AZT-induced hypermethylation of human thymidine kinase gene in the absence of total DNA hypermethylation. *FEBS Lett.*, **396**: 323-326.

Lucidi, V., Fiore, L., Caniglia, M., Rosati, P., Novello, F., Papadatou, B., Medda, E., Gentili, G., Amato, C., Castro, M. (1996). Poliomyelitis and tetanus immunization: antibody responses in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **15** (10): 914-916.

Luzzati, A.L., Boirivant, M., Giacomini, E., Giordani, L., Di Modugno, F., Chersi, A. (1996). Interferon-gamma (IFN- γ) can counteract the *in vitro* inhibitory effect of an HIV p24 immunosuppressive heptapeptide. *Clin. Exp. Immunol.*, **105**: 403-408.

Maiuri, L., Picarelli, A., Boirivant, M., Coletta, S., Mazzilli, M.C., De Vincenzi, M., Lonclei, M., Auricchio, S. (1996). Definition of the initial immunologic modifications upon *in vitro* gliadin challenge in the small intestine of celiac patients. *Gastroenterology*, **110**: 1368-1378.

Malorni, W., Rainaldi, G., Tritarelli, E., Rivabene, R., Cianfriglia, M., Lehnert, M., Donelli, G., Peschle, C., Testa, U. (1996). Tumor

necrosis factor α is a powerful apoptotic inducer in lymphoid leukemic cells expressing the P-170 glycoprotein. *Int. J. Cancer*, **67**: 238-247.

Mari, A., Di Felice, G., Afferri, C., Barletta, B., Tinghino, R., Sallusto, F., Pini, C. (1996). Assessment of skin prick test and serum specific IgE detection in the diagnosis of Cupressaceae pollinosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **98**: 21-31.

Pisani, G., Wirz, M., Gentili, G. (1996). Anti-D testing in intravenous immunoglobulins: shouldn't it be considered? [Letter]. *Vox Sang.*, **71**: 132.

Podo, F., Ferretti, A., Knijn, A., Zhang, P., Ramoni, C., Barletta, B., Pini, C., Baccarini, S., Pulciani, S. (1996). Detection of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in NIH-3T3 fibroblasts and their H-ras transformants: NMR and immunochemical studies. *Anticancer Res.*, **16**: 1399-1412.

Quaranta, M.T., Petrini, M., Tritarelli, E., Samoggia, P., Carè, A., Bottero, L., Testa, U., Peschle, C. (1996). HOXB cluster genes in activated natural killer lymphocytes. Expression from 3' \rightarrow 5' cluster side and proliferative function. *J. Immunol.*, **157**: 2462-2469.

Quintieri, F., Macellari, V. (1996). Transplantation in Italy. *J. Transplant Coord.*, **6** (4): 163-166.

Quintieri, F., Mariani, M. (1996). I° controllo nazionale di qualità della tipizzazione sierologica HLA. *La Trasfusione del Sangue*, **41** (3): 395-400.

Sallusto, F., Corinti, S., Pini, C., Biocca, M.M., Bruno, G., Di Felice, G. (1996). *Parietaria judaica*-specific T-cell clones from atopic patients: heterogeneity in restriction, V β , usage and cytokine profile. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **97**: 627-637.

Sallusto, F., Nicolò, C., De Maria, R., Corinti, S., Testi, R. (1996). Ceramide inhibits antigen uptake and presentation by dendritic cells. *J. Exp. Med.*, **184**: 2411-2416.

Viora, M., De Luca, A., D'Ambrosio, A., Antinori, A., Ortona, E. (1996). *In vitro* and *in vivo* immunomodulatory effects of anti-*Pneumocystis carinii* drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** (5): 1294-1297.

Sottoprogetto 3: Malattie ereditarie ed errori congeniti del metabolismo

Cianciulli, P., Sorrentino, F., Morino, L., Massa, A., Sergiacomi, G.L., Donato, V., Amadori, S. (1996). Radiotherapy combined with erythropoietin for the treatment of extramedullary hematopoiesis in an alloimmunized patient with thalassemia intermedia. *Ann. Hematol.*, **72**: 379-381.

De Vincenzi, M., Dessì, M.R., Luchetti, R., Pogna, N., Redaelli, R., Galterio, G. (1996). Toxicity of bread wheat lines lacking prolamins encoded by the *Gli-B1/Gli-B5/Glu-B3* and *Gli-D1/Glu-D3* loci in coeliac disease as determined by their agglutinating activity. *ATLA*, **24**: 39-48.

De Vincenzi, M., Luchetti, R., Peruffo, A.D.B., Curioni, A., Pogna, N.E., Gasbarrini, G. (1996). *In vitro* assessment of acetic-acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac disease. *J. Biochem. Toxicol.*, **11** (4): 1-6.

De Vincenzi, M., Maialetti, F., Mazzarelli, R.A.A. (1996). Modified chitosan binds prolamine peptides toxic in the coeliac disease. In: *Advances in chitin science*. A. Domard, C. Jeuniaux, R. Mazzarelli, G. Roberts (Eds). Nottingham University (UK). Lyon, Jacques André Publisher. Vol. 1, p. 303-308.

De Vincenzi, M., Mancini, E., Dessì, M.R. (1996). Monographs on botanical flavouring substances used in foods. Part V. *Fitoterapia*, **67** (3): 241-252.

Giovannini, C., Luchetti, R., Mancini, E., De Vincenzi, M. (1996). Effects of cereal prolamin peptides of differentiated CaCo-2 cells. *ATLA*, **24**: 547-552.

Giovannini, C., Mancini, E., De Vincenzi, M. (1996). Inhibition of the cellular metabolism of Caco-2 cells by prolamin peptides from cereals toxic for coeliacs. *Toxicol. in Vitro*, **10** (5): 533-538.

Hassan, H.J., Guerriero, R., Testa, U., Gabbianelli, M., Mattia, G., Montesoro, E., Macioce, G., Pace, A., Ziegler, B., Peschle, C. (1996). Megakaryocyte growth and maturation from purified peripheral blood progenitors in unilineage serum-free liquid culture. In: *Molecular biology of hematopoiesis*. N.G. Abraham, S. Asano, G. Brittinger, R. Shadduck. (Eds). p. 445-452.

Maiuri, L., Picarelli, A., Boirivant, M., Coletta, S., Mazzilli, M.C., De Vincenzi, M., Londei, M., Auricchio, S. (1996). Definition of the initial immunologic modifications upon *in vitro* gliadin challenge in the small intestine of celiac patients. *Gastroenterology*, **110**: 1368-1378.

Maiuri, L., Troncone, R., Mayer, M., Coletta, S., Picarelli, A., De Vincenzi, M., Pavone, V., Auricchio, S. (1996). *In vitro* activities of A-gliadin-related synthetic peptides. *Scand. J. Gastroenterol.*, **31** (3): 247-253.

Troncone, L., Maiuri, L., Leone, A., Mazzarella, G., Maurano, F., Vacca, L., Ciacci, C., De Vincenzi, M., Auricchio, S. (1996). Oat prolamines activate mucosal immune response in the *in vitro* cultured treated coeliac mucosa. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **22** (4): 20.

Sottoprogetto 4: Malattie cardiovascolari e degenerative

Bravo, E., Cantafora, A., Marinelli, T., Avella, M., Mayes, P.A., Botham, K.M. (1996). Differential effects of chylomicron remnants derived from corn oil or palm oil on bile acid synthesis and very low density lipoprotein secretion in cultured rat hepatocytes. *Life Sci.*, **59** (4): 331-337.

Bravo, E., Ortu, G., Rivabene, R., Santini, M.T., Cantafora, A. (1996). Probucol reduces hepatic cholesterol secretion in hyperlipidemic Yoshida rats. *Atherosclerosis*, **119**: 223-233.

Bravo, E., Rivabene, R., Bruscalupi, G., Calcabrini, A., Arancia, G., Cantafora, A. (1996). Age-related changes in lipid secretion of perfused livers from male Wistar rats donors. *J. Biochem.*, **119**: 240-245.

Caiola, S., Lucia, P., Coppola, A., Maroccia, E., Belli, M., Ricciardi, G., Borelli, L.G., Colliardo, A., De Martinis, C., Buongiorno, A.M. (1996). Attivazione neuroendocrina nell'infarto acuto del miocardio: stato dell'arte e risultati preliminari sul peptide vasoattivo intestinale. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (3): 339-343.

Cantafora, A., Blotta, I. (1996). Neutral lipids production, transport, utilization. In: Proceedings of the special symposium on "Lipid metabolism and function in cancer. Significance of magnetic resonance spectroscopy (MRS) measurements in relation to biochemical processes and cellular control". Corfu (Greece), 17-22 October 1995. F. Podo, J.D. de Certaines (Eds). *Anticancer Res.*, **16**: 1441-1450.

Lucia, P., Caiola, S., Coppola, A., Maroccia, E., Belli, M., Buongiomo, A.M., De Martinis, C. (1996). Early increase of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, **132**: 187-189.

Lucia, P., Caiola, S., Coppola, A., Maroccia, E., Belli, M., De Martinis, C., Buongiorno, A.M. (1996). Effect of age and relation to mortality on serial changes of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **77**: 644-646.

Masella, R., Pignatelli, E., Modesti, D., Marinelli, T., Giancola, R., Verna, R., Cantafora, A. (1996). Effect of dietary lipids on age-related lipemic variations in spontaneously dyslipidemic Yoshida rats. *Eur. J. Lab. Med.*, **4** (3).

Pintor, A., Fortuna, S., Lorenzini, P., Pascale, A., Battaini, F., Avellino, C., Malvezzi Campeggi, L., Salvati, S. (1996). Influences of hypothyroidism on lipid composition and inositol lipid-linked receptors responsiveness and protein kinase C (PKC) activity in the cerebral cortex of Lewis rats. *Neurochem. Res.*, **21** (5): 541-545.

Salvati, S., Attorri, L., Di Felice, M., Malvezzi Campeggi, L., Pintor, A., Tiburzi, F., Tomassi, G. (1996). Effect of dietary oils on brain enzymatic activities (2'-3'-cyclic nucleotide 3'-phospho-diesterase and acetylcholinesterase) and muscarinic receptor sites in growing rats. *J. Nutr. Biochem.*, **7**: 113-117.

Salvati, S., Sanchez, M., Malvezzi Campeggi, L., Suchanek, G., Breitschop, H., Lassmann, H. (1996). Accelerated myelinogenesis by dietary lipids in rat brain. *J. Neurochem.*, **67**: 1744-1750.

Sbraccia, P., D'Adamo, M., Leonetti, F., Caiola, S., Iozzo, P., Giaccari, A., Buongiomo, A.M., Tamburrano, G. (1996). Chronic primary hyperinsulinaemia is associated with altered insulin receptor mRNA splicing in muscle of patients with insulinoma. *Diabetologia*, **39**: 220-225.

Sottoprogetto 5: Basi molecolari delle neoplasie e dello sviluppo

Carè, A., Silvani, A., Meccia, E., Mattia, G., Stoppacciaro, A., Parmiani, G., Peschle, C., Colombo, M. (1996). HOXB7 constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas. *Mol. Cell. Biol.*, **16** (9): 4842-4851.

Condorelli, G.L., Facchiano, F., Valtieri, M., Proietti, E., Vitelli, L., Lulli, V., Huebner, K., Peschle, C., Croce, C.M. (1996). T-cell directed *TAL-1* expression induces T-cell malignancies in transgenic mice. *Cancer Res.*, **56**: 5113-5119.

Grignani, Fr., Testa, U., Roggia, D., Ferrucci, P.F., Samoggia, P., Pinto, A., Aldinucci, D., Gelmetti, V., Fagioli, M., Alcalay, M., Seeler, J., Grignani, F., Nicoletti, I., Peschle, C., Pelicci, P.G. (1996). Effects on differentiation by the promyelocytic leukemia PML/RAR α protein depend on the fusion of the PML protein dimerization and RAR α DNA bindings domains. *EMBO J.*, **15** (18): 4949-4958.

Parolini, I., Sargiacomo, M., Lisanti, M.P., Peschle, C. (1996). Signal transduction and glycoprophatidylinositol-linked proteins (LYN, LCK, CD4, CD45 G proteins, and CD55) selectively localize in triton-insoluble plasma membrane domains of human leukemic cell lines and normal granulocytes. *Blood*, **87** (9): 3783-3794.

Podo, F., Ferretti, A., Knijn, A., Zhang, P., Ramoni, C., Barletta, B., Pini, C., Baccarini, S., Pulciani, S. (1996). Detection of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in NIH-3T3 fibroblasts and their H-ras transformants: NMR and immunochemical studies. *Anticancer Res.*, **16**: 1399-1412.

Sala, A., Casella, I., Bellon, T., Calabretta, B., Watson, R.J., Peschle, C. (1996). *B-myb* promotes S phase and is a downstream target of the negative regulator p107 in human cells. *J. Biol. Chem.*, **271** (16): 9363-9367.

Sala, A., Casella, I., Grasso, L., Bellon, T., Reed, J.C., Miyashita, T., Peschle, C. (1996). Apoptotic response to oncogenic stimuli: cooperative and antagonist interactions between c-myb and the growth suppressor p53. *Cancer Res.*, **56**: 1991-1996.

Sala, A., De Luca, A., Giordano, A., Peschle, C. (1996). The retinoblastoma family member p107 binds to B-MYB and suppresses its autoregulatory activity. *J. Biol. Chem.*, **271**: 28738-28740.

Santodonato, L., Ferrantini, M., Gabriele, L., Proietti, E., Venditti, M., Musiani, P., Modesti, A., Modica, A., Lupton, S.D., Belardelli, F. (1996). Cure of mice with established metastatic Friend leukemia cell tumors by a combined therapy with tumor cells expressing both interferon- α 1 and *Herpes simplex* thymidine kinase followed by ganciclovir. *Human Gene Ther.*, **7**: 1-10.

Song, K.S., Li, S., Okamoto, T., Quilliam, L.A., Sargiacomo, M., Lisanti, M.P. (1996). Co-purification and direct interaction of Ras with caveolin, an integral membrane protein of caveolae microdomains. Detergent-free purification of caveolae membranes. *J. Biol. Chem.*, **271**: 9690-9697.

Sottoprogetto 6: Meccanismo di azione di agenti con attività antitumorale

Bagetta, G., Corasaniti, M.T., Malorni, W., Rainaldi, G., Berliocchi, L., Finazzi-Agrò, A., Nisticò, G. (1996). The HIV-1 gp120 causes ultrastructural changes typical of apoptosis in the rat cerebral cortex. *NeuroReport*, **7** (11): 1722-1724.

Belardelli, F., Gresser, I. (1996). The neglected role of type I interferon in the T-cell response: implications for its clinical use. *Immunol. Today*, **17** (8): 369-372.

Bravo, E., Ortu, G., Rivabene, R., Santini, M.T., Cantafora, A. (1996). Probucolet reduces hepatic cholesterol secretion in hyperlipidemic Yoshida rats. *Atherosclerosis*, **119**: 223-233.

Bravo, E., Rivabene, R., Bruscalupi, G., Calcabrini, A., Arancia, G., Cantafora, A. (1996). Age-related changes in lipid secretion of perfused livers from male Wistar rats donors. *J. Biochem.*, **119**: 240-245.

Cenacchi, G., Guiducci, G., Pasquinelli, G., Re, M.C., Ramazzotti, E., Furlini, G., Malorni, W., De Luca, M., Martinelli, G.N. (1996). Early ultrastructural changes of human keratinocytes after HIV-1 contact: an *in vitro* study. *Eur. J. Dermatol.*, **6** (3): 213-218.

Ceruti, S., Barbieri, D., Veronese, E., Cattabeni, F., Cossarizza, A., Giannarioli, A.M., Malorni, W., Franceschi, C., Abbracchio, M.P. (1996). Different pathways of apoptosis revealed by 2-chloro-adenosine and deoxy-D-ribose in mammalian astroglial cells. *J. Neurosci. Res.*, **47**.

Fattorossi, A., Ferlini, C. (1996). Valutazione citofluorimetrica del processo apoptotico. In: *Prospettive cliniche dell'apoptosi*. G. Scambia, G. Melino, M. Piacentini, G. Isola, P. Benedetti Panici, S. Mancuso (Eds). Roma, Società Editrice Universo. p. 179-187.

Ferlini, C., Di Cesare, S., Rainaldi, G., Malorni, W., Samoggia, P., Biselli, R., Fattorossi, A. (1996). Flow cytometric analysis of the early phases of apoptosis by cellular and nuclear techniques. *Cytometry*, **24**: 106-115.

Franceschi, C., Grassilli, E., Cossarizza, A., Troiano, L., Barbieri, D., Capri, M., Salvioli, S., Bellesia, E., Salomoni, P., Benatti, F., Guido, M., Tropea, F., Macchioni, S., Monti, D., Rainaldi, G., Malorni, W. (1996). Apoptosi come meccanismo di controllo fisiologico dell'omeostasi tessutale e dell'invecchiamento. In: *Prospettive cliniche dell'apoptosi*. G. Scambia, G. Melino, M. Piacentini, G. Isola, P. Benedetti Panici, S. Mancuso (Eds). Roma, Società Editrice Universo. p. 35-49.

Malorni, W., Giammarioli, A.M., Rainaldi, G. (1996). Aspetti strutturali della sofferenza cellulare, della morte per apoptosis e loro regolazione. In: *Infezioni e resistenze virali e batteriche. Ricerca di farmaci per il morbo di Alzheimer. Apoptosi, una nuova frontiera per il chimico farmaceutico*. XVI Corso avanzato in chimica farmaceutica e Seminario nazionale per Dottorandi "E. Duranti". Urbino, 2-6 luglio 1996. Società Chimica Italiana, Divisione di Chimica Farmaceutica. p. 405-409.

Malorni, W., Matarrese, P., Rivabene, R., Paradisi, S., Donelli, G. (1996). Antioxidant N-acetyl-cysteine increasing cell adhesion capability could facilitate the biocompatibility processes. *Biomaterials*, **17** (9): 921-928.

Malorni, W., Rainaldi, G., Straface, E., Rivabene, R., Giammarioli, A.M., Monti, D., Franceschi, C., Donelli, G. (1996). Aspetti ultrastrutturali della sofferenza e della morte cellulare. In: *Prospettive cliniche dell'apoptosi*. G. Scambia, G. Melino, M. Piacentini, G. Isola, P. Benedetti Panici, S. Mancuso (Eds). Roma, Società Editrice Universo. p. 67-83.

Malorni, W., Rainaldi, G., Tritarelli, E., Rivabene, R., Cianfriglia, M., Lehnert, M., Donelli, G., Peschle, C., Testa, U. (1996). Tumor necrosis factor α is a powerful apoptotic inducer in lymphoid leukemic cells expressing the p-170 glycoprotein. *Int. J. Cancer*, **67**: 238-247.

Malorni, W., Straface, E., Donelli, G., Giacomoni, P.U. (1996). UV-induced cytoskeletal damage, surface blebbing and apoptosis are hindered by α -tocopherol in cultured human keratinocytes. *Eur. J. Dermatol.*, **6** (6): 414-420.

Musiani, P., Allione, A., Modica, A., Lollini, P.L., Giovarelli, M., Cavallo, F., Belardelli, F., Forni, G., Modesti, A. (1996). Role of neutrophils and lymphocytes in inhibition of a mouse mammary adenocarcinoma engineered to release IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IFN- α , IFN- γ and TNF- α . *Laboratory Invest.*, **74** (1): 146-157.

Rutella, S., Sica, S., Rumi, C., Martucci, R., Etuk, B., De Stefano, V., Testa, U., Leone, G., Peschle, C. (1996). Hypereosinophilia during 2-chlorodeoxyadenosine treatment for hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.*, **92**: 426-428.

Santini, M.T., Morelli, G., Fattorossi, A., Malorni, W., Rainaldi, G., Indovina, P.L. (1996). The oxidizing agent menadione induces an increase in the intracellular molecular oxygen concentration in K562 and A431 cells: direct measurement using the new paramagnetic EPR probe fusinite. *Free Radical Biol. Med.*, **20** (7): 915-924.

Sarti, P., Ginobbi, P., D'Agostino, I., Arancia, G., Lendaro, E., Molinari, A., Ippoliti, R., Citro, G. (1996). Liposomal targeting of leukaemia HL60 cells induced by transferrin-receptor endocytosis. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **24**: 269-276.

Tiozzo, R., Monti, D., Straface, E., Capri, M., Croce, M.A., Rainaldi, G., Franceschi, C., Malorni, W. (1996). Antiproliferative activity of 3-aminobenzamide in A431 carcinoma cells is associated to a target effect on cytoskeleton. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **225** (3): 826-832.

Sottoprogetto 7: Progettazione e valutazione di tecnologie biomediche

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C. (1996). Cellular phones: hazard for pacemaker patients. In: *Therapies for cardiac arrhythmias in 1996: where we are going?* Proceedings of the Vth Southern symposium on cardiac pacing. Giardini Naxos (Taormina), September 10-14, 1996. E. Adornato (Ed.). Roma, Edizioni Luigi Pozzi. Vol. 1, p. 543-554.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C. (1996). Electromagnetic interference of analog cellular telephones with pacemakers. *PACE*, **19** (10): 1410-1418.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C. (1996). Interferenze tra telefoni cellulari e pacemaker. Stato dell'arte al 1995. *Cardiostimolazione*, **14** (1): 10-19.

XIII LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Macellari, V., Giacomozi, C. (1996). Multistep pressure platform as a stand-alone system for gait assessment. *Med. Biol. Engin. Comput.*, **34** (4): 299-304.

Marano, G., Grigioni, M., Tiburzi, F., Vergari, A., Zanghi, F. (1996). Effects of isoflurane on cardiovascular system and sympathovagal balance in New Zealand white rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **28** (4): 513-518.

Ortona, E., Margutti, P., De Luca, A., Peters, S.E., Wakefield, A.E., Tamburini, E., Mencarini, P., Visconti, E., Siracusano, A. (1996). Non specific PCR products using rat-derived *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase gene-specific primers in DNA amplification of human respiratory samples. *Mol. Cell. Probes*, **10**: 187-190.

Ortona, E., Margutti, P., Riganò, R., Siracusano, A. (1996). Genetic variability in Italian sheep isolates of *Echinococcus granulosus*. *Appl. Parasitol.*, **37**: 205-208.

Pintucci, S., Pintucci, F., Caiazza, S., Cecconi, M. (1996). The Dacron felt colonizable keratoprosthesis: after 15 years. *Eur. J. Ophthalmol.*, **6**: 125-130.

Pintucci, S., Pintucci, F., Cecconi, M., Caiazza, S. (1996). New Dacron tissue colonizable keratoprosthesis: clinical experience. *Ophthalmol. Digest*, **3**: 14-20.

Riganò, R., Profumo, E., Teggi, A., Siracusano, A. (1996). Production of IL-5 and IL-6 by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with *Echinococcus granulosus* infection. *Clin. Exp. Immunol.*, **105**: 456-459.

Santini, M.T., Carnetti, C., Indovina, P.L., Morelli, G., Donelli, G. (1996). Polylysine induces changes in membrane electrical properties of K562 cells. *J. Biomed. Materials Res.*, **32**.

Tamburini, E., Mencarini, P., Visconti, E., De Luca, A., Zolfo, M., Siracusano, A., Ortona, E., Murri, R., Antinori, A. (1996). Imbalance between *Pneumocystis carinii* cysts and trophozoites in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pneumocystosis receiving prophylaxis. *J. Med. Microbiol.*, **45**: 146-148.

Tamburini, E., Mencarini, P., Visconti, E., Zolfo, M., De Luca, A., Siracusano, A., Ortona, E., Wakefield, A.E. (1996). Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in blood by PCR is not of value for diagnosis of *P. carinii* pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, **34** (6): 1586-1588.

Torre, M., Di Feo, F., Giacomozzi, C., Macellari, V. (1996). A device for the measurement of malleoli diastasis. *Technol. Health Care*, **3**: 241-249.

Rapporti tecnici:

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C. (1996). *Sistema Telepass: analisi dei rischi di interferenza elettromagnetica con i pacemaker*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/42). 56 p.

Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A., Militello, C., Polichetti, A., Vecchia, P. (1996). *Varchi magnetici: analisi dei rischi per la salute*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/2). 52 p.

Barbaro, V., Boccanera, G., Daniele, C., Evangelisti, G., Grigioni, M. (1996). *Materiali e metodi per lo studio in vitro dell'elasticità radiale di protesi vascolari*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/31). 33 p.

Bedini, R. (1996). *Prestazioni meccaniche di polimeri per dispositivi cardiovascolari impiantabili*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/14). 16 p.

Bedini, R. (1996). *Prestazioni meccaniche di resine acriliche dentarie*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/13). 18 p.

Grigioni, M., Daniele, C., Boccanera, G., Evangelisti, G. (1996). *Review on prosthetic vessel applications*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/30). 62 p.

Sottoprogetto 8: Biologia e fisiopatologia comportamentale

Alleva, E., Aloe, L., Cirulli, F., Della Seta, D., Tirassa, P. (1996). Serum NGF levels increase during lactation and following maternal aggression in mice. *Physiol. Behav.*, **59** (3): 461-466.

Alleva, E., Cirulli, F. (1996). Mast cell activation upon psychosocial stress and NGF release in rodents and humans. In: *Discussions on future directions in psychoneuroimmunology and cancer*. Proceedings of the 15. International symposium on cancer; Foundation of the Sapporo cancer seminar "Psychoneuroimmunology and cancer - from basic research to clinical trial". Sapporo (Japan), July 5-8, 1995. F. Sendo, R.B. Herberman (Eds). Niigata (Japan), Nishimura. p. 64-67.

Alleva, E., Della Seta, D., Cirulli, F., Aloe, L. (1996). Haloperidol treatment decreases nerve growth factor levels in the hypothalamus of adult mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, **20**: 483-489.

Alleva, E., Petruzzi, S., Cirulli, F., Aloe, L. (1996). NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **54** (1): 65-72.

Aloe, L., Tuveri, M.A., Guerra, G., Pinna, L., Tirassa, P., Micera, A., Alleva, E. (1996). Changes in human plasma nerve growth factor level after chronic alcohol consumption and withdrawal. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **20** (3): 462-465.

Bernardi, F., Marchetti, G., Pinotti, M., Arcieri, P., Baroncini, C., Papacchini, M., Zepponi, E., Ursicino, N., Chiarotti, F., Mariani, G. (1996). Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.*, **16** (1): 72-76.

Bignami, G. (1996). Economical test methods for developmental neurobehavioral toxicity. *Environ. Health Perspect.*, **104** (Suppl. 2): 285-298.

Calamandrei, G., Pennazza, S., Ricceri, L., Valanzano, A. (1996). Neonatal exposure to anti-nerve growth factor antibodies affects exploratory behavior of developing mice in the hole board. *Neurotoxicol. Teratol.*, **18** (2): 141-146.

Calamandrei, G., Ricceri, L., Valanzano, A. (1996). Systemic administration of anti-NGF antibodies to neonatal mice impairs 24-h retention of an inhibitory avoidance task while increasing ChAT immunoreactivity in the medial septum. *Behav. Brain Res.*, **78**: 81-91.

Chiarotti, F., Puopolo, M., Acconcia, M.C. (1996). Mathematical models and statistics. In: *Myocardial contrast echocardiography in cardiology and cardiac surgery*. P. Voci, Q. Caretta (Eds). Roma, CEPI. p. 41-70.

Cirulli, F., Terranova, M.L., Laviola, G. (1996). Affiliation in periadolescent rats: behavioral and corticosterone response to social reunion with familiar or unfamiliar partners. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **54** (1): 99-105.

Cuomo, V., De Salvia, M.A., Petruzzi, S., Alleva, E. (1996). Appropriate end points for the characterization of behavioral changes in developmental toxicology. *Environ. Health Perspect.*, **104** (Suppl. 2): 307-315.

Fiore, M., Probert, L., Kollias, G., Akassoglou, K., Alleva, E., Aloe, L. (1996). Neurobehavioral alterations in developing transgenic mice expressing TNF- α in the brain. *Brain Behav. Immun.*, **10**: 126-138.

Ghirardini, A., Puopolo, M., Chiarotti, F., Mariani, G., and the participants in the International Immune Tolerance Study Group (ITSG). (1996). The international registry of immune tolerance: 1994 update. *Vox Sang.*, **70** (Suppl. 1): 42-46.

Holtzman, D.M., Santucci, D., Kilbridge, J., Chua-Couzens, J.C., Fontana, D.J., Daniels, S.E., Johnson, R.M., Chen, K., Sun, Y., Carlson, E., Alleva, E., Epstein, C.J., Mobley, W.C. (1996). Developmental abnormalities and age-related neurodegeneration in a mouse model of Down syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **93**: 13333-13338.

Kulig, B., Alleva, E., Bignami, G., Colin, J., Cory-Slechta, D., Landa, V., O'Donoghue, J., Peakall, D. (1996). Animal behavioral methods in neurotoxicity assessment: SGOMSEC joint report. *Environ. Health Perspect.*, **104** (Suppl. 2): 193-204.

Laviola, G. (1996). On mouse pups and their lactating dams: behavioral consequences of early exposure to oxazepam and interacting factors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **55** (4): 459-474.

Loggi, G., Dell'Omoo, G., Laviola, G. (1996). Individual differences in response to psychological stress and chlordiazepoxide in adult mice: relations with changes in early social milieu. *Psychobiology*, **24** (2): 147-153.

Paolesse, C., Levi, C., Chiarotti, F. (1996). Sulle prove di lateralità. *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza*, **63**: 503-511.

Petrucci, S., Dell'Omo, G., Fiore, M., Chiarotti, F., Bignami, G., Alleva, E. (1996). Behavioral disturbances in adult CD-1 mice and absence of effects on their offspring upon SO₂ exposure. *Arch. Toxicol.*, **70**: 757-766.

Ricceri, L., Alleva, E., Chiarotti, F., Calamandrei, G. (1996). Nerve growth factor affects passive avoidance learning and retention in developing mice. *Brain Res. Bull.*, **39** (4): 219-226.

Rodriguez, F., Carere, C., Dell'Omo, G., Iacobella, N., Turrio-Baldassarri, L., Volpi, F., di Domenico, A. (1996). The common swift: a synanthropic bird species for monitoring airborne microcontaminants? *Organohalogen Compounds*, **28**: 308-313.

Sorace, A., Carere, C. (1996). Occupation and breeding parametres in the Great Tit *Parus major* and the Italian Sparrow *Passer italiae* in nest-boxes of different size. *Ornis Svecica*, **6**: 173-177.

Venturini, A., Papalia, U., Chiarotti, F., Caretta, Q. (1996). Primary repair of coarctation of the thoracic aorta by patch graft aortoplasty. A three-decade experience and follow-up in 60 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **10**: 890-896.

Zanette, E.M., Mancini, G., De Castro, S., Solaro, M., Cartoni, D., Chiarotti, F. (1996). Patent foramen ovale and transcranial doppler: comparison of different procedures. *Stroke*, **27**: 2251-2255.

Sottoprogetto 9: Neurobiologia

Agresti, C., D'Urso, D., Levi, G. (1996). Reversible inhibitory effects of interferon-γ and tumour necrosis factor-α on oligodendroglial lineage cell proliferation and differentiation *in vitro*. *Eur. J. Neurosci.*, **8**: 1106-1116.

Aloisi, F., Penna, G., De Simone, R., Cerase, J., Menendez Iglesias, B., Adorini, L. (1996). Expression and regulation of T cell costimulatory signals in glial cells of the central nervous system. *Period. Biol.*, **98** (4): 439-443.

Ceccherini Silberstein, F., De Simone, R., Levi, G., Aloisi, F. (1996). Cytokine-regulated expression of platelet-derived growth factor gene and protein in cultured human astrocytes. *J. Neurochem.*, **66** (4):1409-1417.

Minghetti, L., Polazzi, E., Nicolini, A., Crémillon, C., Levi, G., (1996). Interferon- γ and nitric oxide down-regulate lipopolysaccharide-induced prostanoid production in cultured rat microglial cells by inhibiting cyclooxygenase-2 expression. *J. Neurochem.*, **66** (5): 1963-1970.

Patrizio, M., Riitano, D., Costa, T., Levi, G. (1996). Selective enhancement by serum factors of cyclic AMP accumulation in rat microglial cultures. *Neurochem. Int.*, **29** (1): 89-96.

Rosa, G., Ceccarini, M., Cavaldesi, M., Zini, M., Petrucci, T.C. (1996). Localization of the dystrophin binding site at the carboxyl terminus of b-dystroglycan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **223**: 272-277.

Slepko, N., Levi, G. (1996). Progressive activation of adult microglial cells *in vitro*. *Glia*, **16**: 241-246.

Sottoprogetto 10: Epidemiologia delle malattie cronico-degenerative

Antoniucci, D., Seccareccia, F., Menotti, A., Prati, P.L., Rovelli, F., Fazzini, P.F. (1996). Predictive value of sequential testing in screening for silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project). *Cardiology*, **87**: 240-243.

Barchielli, A., De Angelis, R., Frova, L. (1996). Uso delle statistiche di mortalità per lo studio della diffusione dei tumori dell'apparato digerente: caratteristiche e qualità dei dati. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (4): 433-442.

Bijnen, F.C.H., Feskens, E., Caspersen, C.J., Giampaoli, S., Nissinen, A., Menotti, A., Mosterd, W.L., Kromhout, D. (1996). Physical activity and cardiovascular risk factors among elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am. J. Epidemiol.*, **143** (6): 553-561.

Bijnen, F.C.H., Feskens, E., Giampaoli, S., Menotti, A., Fidanza, F., Hornstra, G., Caspersen, C.J., Mosterd, W.L., Kromhout, D. (1996).

Haemostatic parameters and lifestyle factors in elderly men in Italy and the Netherlands. *Thromb. Haemost.*, **76** (3): 411-416.

Clementi, M., Tenconi, R., Bianchi, F., Botto, L., Calabro, A., Calzolari, E., Cianciulli, D., Mammi, I., Mastroiacovo, P., Meli, P., Spagnolo, A., Turolla, L., Volpato, S. (1996). Congenital eye malformations: a descriptive epidemiologic study in about one million newborns in Italy. *Birth Defects*, **30** (1): 413-424.

De Angelis, R., Frova, L., Capocaccia, R., Verdecchia, A. (1996). Incidenza e prevalenza dei tumori dell'apparato digerente in Italia: stime dai dati di mortalità. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (4): 537-549.

De Angelis, R., Valente, F., Frova, L., Capocaccia, R., Micheli, A., Chessa, E., Sant, M. (1996). Incidence, mortality and prevalence of stomach cancer in Italian regions. *Tumori*, **82**: 314-320.

Di Silverio, F., D'Angelo, A.R., Gallucci, M., Seccareccia, F., Menotti, A. (1996). Incidence and prediction of stone recurrence after lithotripsy in idiopathic calcium stone patients: a multivariate approach. *Eur. Urol.*, **29**: 41-46.

Di Silverio, F., D'Eramo, G., Buscarini, M., Sciarra, A., Casale, P., Di Nicola, S., Loreto, A., Seccareccia, F., De Vita, R. (1996). DNA ploidy, Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in C-D₁ prostatic cancer patients submitted to radical retropubic prostatectomy. *Eur. Urol.*, **30**: 316-321.

Ferrucci, L., Cecchi, F., Guralnik, J.M., Giampaoli, S., Lo Noce, C., Salani, B., Bandinelli, S., Baroni, A. (1996). Does the clock drawing test predict cognitive decline in older persons independent of the Mini-Mental State Examination? *J. Am. Geriatr. Soc.*, **44**: 1326-1331.

Gatta, G., Sant, M., Micheli, A., Capocaccia, R., Verdecchia, A., Barchielli, A., Gafa, L., Ramazzotti, V., Berrino, F. (1996). La sopravvivenza per tumore dell'apparato digerente: dati italiani su base di popolazione e confronti internazionali. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (4): 513-525.

Gentile, G., Mele, A., Monarca, B., Vitale, A., Pulsoni, A., Visani, G., Castelli, G., Rapicetta, M., Verani, P., Martino, P., Mandelli, F., and the Italian Leukemia Study Group. (1996). Hepatitis B and C viruses, human T-cell lymphotropic virus types I and II, and leukemias: a case control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **5**: 227-230.

Graziosi, P., Rosmini, F., Bonacini, M., Ferrigno, L., Sperduto, R.D., Milton, R.C., Maraini, G. (1996). Location and severity of cortical opacities in different regions of the lens in age-related cataract. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.*, **37** (8): 1698-1703.

Mele, A., Visani, G., Pulsoni, A., Monarca, B., Castelli, G., Stazi, M.A., Gentile, G., Mandelli, F. and the Italian Leukemia Study Group. (1996). Risk factors for essential thrombocythemia: a case-control study. *Cancer*, **77** (10): 2157-2161.

Meli, P. (1996). Le interruzioni di gravidanza da patologie malformative. *Riv. Siciliana Materno Infantile*, **8** (1/2): 45-46.

Meli, P. (1996). L'ISS e l'ISMAC. *Riv. Siciliana Materno Infantile*, **8** (1/2): 37-39.

Menotti, A., Jacobs, D.R., Blackburn, H., Kromhout, D., Nissinen, A., Nedeljkovic, S., Buzina, R., Mohacek, I., Seccareccia, F., Giampaoli, S., Dontas, A., Aravanis, C., Toshima, H. (1996). Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the Seven Countries Study. The role of blood pressure and its changes. *Stroke*, **27**: 381-387.

Menotti, A., Keys, A., Blackburn, H., Kromhout, D., Karvonen, M., Nissinen, A., Pekkanen, J., Punstar, S., Fidanza, F., Giampaoli, S., Seccareccia, F., Buzina, R., Mohacek, I., Nedeljkovic, S., Aravanis, C., Dontas, A., Toshima, H., Lanti, M. (1996). Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J. Cardiovasc. Risk*, **3**: 69-75.

Menotti, A., Kromhout, D., Nissinen, A., Giampaoli, S., Seccareccia, F., Feskens, E., Pekkanen, J., Tervahauta, M. (1996). Short-term all-cause mortality and its determinants in elderly male populations in Finland, the Netherlands, and Italy: the FINE study. *Prev. Med.*, **25**: 319-326.

Micheli, A., Zanetti, R. (1996). Incidenza e prevalenza dei tumori dell'apparato digerente: i dati dei registri tumori italiani. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (4): 503-512.

Panico, S., Golano, R., Celentano, E., Frova, L., Capocaccia, R., Berrino, F. (1996). Hormone replacement therapy may not be always the right choice to prevent cardiovascular disease. [Letter]. *Br. Med. J.*, **687**: 313.

Parma, A., Magliocchetti, N., Spagnolo, A., Di Monaco, A., Migliorino, M.R., Menotti, A. (1996). Spirometric prediction equations for male Italians 7-18 years of age. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 263-277.

Ponz de Leon, M., Micheli, A., Gatta, G., Capocaccia, R., Sant, M., Gafa, L., Conti, E., Roncucci, L., Berrino, F. (1996). Sopravvivenza per tumori del colon e del retto in Italia. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (4): 527-536.

Seccareccia, F., Menotti, A., Fazzini, P.F., Prati, P.L., Antonucci, D., Menghini, F. (1996). Determinants of physical performance at cycloergometer in healthy middle aged men in Italy. The ECCIS Project. *Acta Cardiol.*, **51** (6).

Altre ricerche afferenti al Progetto "Patologia non infettiva"

Barbato, M., Miglietta, M.R., Viola, F., Iulianella, V.R., Frediani, T., Lucarelli, S., Tozzi, A.E., Cardi, E. (1996). Impact of modification of diagnostic techniques and criteria on the presentation of celiac disease in the last 16 years. Observation in Rome, Italy. *Minerva Pediatr.*, **48** (9): 359-363.

Battisti, P., Franzese, A., Moschini, L., Olivieri, A., Medda, E., Grandolfo, M.E., Scuncio, G., Costa, P., Lazzari, R., Marciano, P., D'Archivio, M., Sorcini, M. (1996). Neuropsychological assessment in congenital hypothyroid children: importance of timing of replacement therapy. *Screening*, **4**: 221-232.

Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Sardella, D., Chicca, S., Manni, M., Bonucci, E., Taggi, F. (1996). Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrol Dial. Transplant.*, **11**: 813-819.

Condorelli, G.L., Facchiano, F., Valtieri, M., Proietti, E., Vitelli, L., Lulli, V., Huebner, K., Peschle, C., Croce, C.M. (1996). T-cell-directed *TAL-1* expression induces T-cell malignancies in transgenic mice. *Cancer Res.*, **56**: 5113-5119.

Corona, R., Mele, A., Amini, M., De Rosa, G., Coppola, G., Piccardi, P., Fucci, M., Pasquini, P., Faraggiana, T. (1996). Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J. Clin. Oncol.*, **14** (4): 1218-1223.

Ensoli, B., Gallo, R.C., Fiorelli, V. (1996). New developments: a look to the future. *Oncology*, **10** (6): 34-36.

Ercoli, G., Scambia, R., De Vincenzo, A., Alimonti, F., Petrucci, A., Fattorossi, G., Isola, P., Benedetti Panici, S., Caroli, S., Mancuso, S. (1996). Tamoxifen synergizes the antiproliferative effect of cisplatin in human ovarian cancer cells: enhancement of DNA platinatation as a possible mechanism. *Cancer Lett.*, **108**: 7-14.

Magnani, F., Olivieri, A., Sorcini, M., D'Archivio, M., Baccarini, S., Valensise, H., Romanini, C. (1996). Patologia auto-immune tiroidea ed alterazione del metabolismo glucidico in gravidanza: risultati preliminari. In: *Medicina fetale '96. XXI Riunione del Gruppo di Studio e Ricerca in Medicina Fetale*. Roma, CIC Edizioni Internazionali. p. 48-50.

Quintieri, F., Macellari, V. (1996). Transplantion in Italy. *J. Transplant Coord.*, **6** (4): 163-166.

Rozera, C., Carattoli, A., De Marco, A., Amici, C., Giorgi, C., Santoro, M.G. (1996). Inhibition of HIV-1 replication by cyclopentenone prostaglandins in acutely infected human cells. *J. Clin. Invest.*, **97** (8): 1795-1803.

Sorcini, M., Olivieri, A., Fazzini, C., D'Archivio, M., Medda, E., Grandolfo, M.E., Aghini Lombardi, F., Carta, S. (1996). Occurrence of neonatal transient hypothyroidism in iodine deficient areas in Italy. In: *Thyroid and trace elements. 6th Thyroid symposium*. Graz (Austria), May, 8-11, 1996. p. 263-267.

Stazi, M.A., Sampogna, F. (1996). Genetic epidemiology: a powerful approach for the comprehension of cancer etiology. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (1): 167-172.

Progetto:
Pianificazione e valutazione
dei servizi sanitari

Sottoprogetto I: La salute nel settore materno-infantile

Battisti, P., Franzese, A., Moschini, L., Olivieri, A., Medda, E., Grandolfo, M.E., Scuncio, G., Costa, P., Lazzari, R., Marciano, P., D'Archivio, M., Sorcini, M. (1996). Neuropsychological assessment in congenital hypothyroid children: importance of timing of replacement therapy. *Screening*, **4**: 221-232.

Donati, S., Grandolfo, M., Spinelli, A., Medda, E. (1996). Conoscenze ed attitudini sulla salute riproduttiva tra gli adolescenti. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 122-123.

Donati, S., Medda, E., Proietti, S., Rizzo, L., Spinelli, A., Subrizi, D., Grandolfo, M.E. (1996). Reducing pain of first trimester abortion under local anaesthesia. *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reproduct. Biol.*, **70**: 145-149.

Figà-Talamanca, I., Cini, C., Petrelli, G., Traina, M.E. (1996). Effects of glycol ethers on the reproductive health of occupationally exposed individuals: review of epidemiologic evidence. *Int. J. Occup. Med. Immunol. Toxicol.*, **5** (2).

Grandolfo, M. (1996). I consultori familiari. In: *Il ginecologo italiano. Vademedum 1996-97*. A cura di U. Montemagno. Milano, Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche. p. 463-477.

Novello, F., Ridolfi, B., Fiore, L., Buttinelli, G., Medda, E., Favero, A., Marchetti, D., Gaglioppa, F. (1996). Comparison of capillary blood versus venous blood sample in the assessment of immunity to measles. *J. Virol. Methods*, **61**: 73-77.

Olsen, J., Küppers-Chinnow, M., Spinelli, A. (1996). Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries. *Fertility and Sterility*, **66** (1): 95-100.

Petrelli, G., Mucci, N., Siepi, G., Pace, F. (1996). Antiparassitari agricoli valutati per potenziali effetti cancerogeni, mutageni e tossico-riproduttivi. *Med. Lav.*, **87** (2): 110-121.

Spinelli, A. (1996). Italia. In: *Contracezione e aborto alle soglie del 2000: paesi poveri e paesi ricchi a confronto*. A cura di G. Dalla Zuanna. Roma, Dipartimento di Scienze Demografiche, Università degli Studi "La Sapienza". p. 189-208.

Spinelli, A., Cattaruzza, M.S., Medda, E., Pediconi, M., Grandolfo, M., Figà Talamanca, I. (1996). Gli aborti spontanei: un fenomeno poco studiato. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 74-75.

Spinelli, A., Grandolfo, M., Pediconi, M., Donati, S., Timperi, F. (1996). L'interruzione volontaria di gravidanza: epidemiologia e possibilità di prevenzione. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 71-73.

Spinelli, A., Grandolfo, M.E., Osborn, J.F. (1996). Livebirths and induced abortions in Italy after the Chernobyl accident. [Letter]. *Epidemiology*, **7** (6): 653-654.

Sottoprogetto 2: La qualità dell'assistenza sanitaria

Capozzi, C., Buonomo, E., Fusciello, S., Lucchetti, G., Mariotti, S., Palombi, L. (1996). Rete sperimentale di informatizzazione del medico di base per fini di indagine e sorveglianza epidemiologica. In: *L'informatica medica in Italia e in Europa: storia, evoluzione, prospettive*. Istituto Italiano di Medicina Sociale. p. 521-525.

Maggini, M., Raschetti, R., Traversa, G. (1996). Drug prescription in Italy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **49**: 429-430.

Maggini, M., Spila Alegiani, S. (1996). La prescrizione di psicofarmaci in medicina generale: differenze di genere. *Epidemiol. Prev.*, **20**: 261-262.

Ricci, S., Piscitelli, C., Manna, P., Maggini, M., Raschetti, R., Serra, G.B. (1996). Epidemiologia in menopausa. In: *Menopausa: il punto*. Madonna di Campiglio (TN), 17-23 marzo 1996. Roma, CIC Edizioni Internazionali. p. 14-18.

Stroffolini, T., Cialdea, L., Tosti, M.E., Grandolfo, M., Mele, A., and SEIEVA Collaborating Group. (1996). Vaccination campaign against Hepatitis B for 12 year old subjects in Italy. *Vaccine*, **14**.

Tebano, M.T., Traversa, G., Da Cas, R., Loizzo, A. (1996) Prescriptions for mesalazine and sulphosalazine: a prevalence estimate of patients treated for inflammatory bowel disease in Rome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **10**: 659-663.

Triassi, M., Ribera, G., Barruffo, L., Barbone, S., Medda, E., Grandolfo, M.E. (1996). Persistence of immunity to poliomyelitis among a Southern population that received four doses of OPV 5 to over 15 years before. *Eur. J. Epidemiol.*, **12**: 5-8.

Sottoprogetto 3: Emodialisi

Severini, G., Diana, L., Di Giovannandrea, R., Sagliashi, G. (1996). Influence of uremic middle molecules on in vitro stimulated lymphocytes and interleukin-2 production. *Asaio J.*, **42** (1): 64-67.

Sottoprogetto 5: Valutazione epidemiologica della sicurezza degli ambienti di vita

Taggi, F., D'Argenio, P., Infuso, A., Manfredi Selvaggi, T., Nicolini, A., Salamina, G., Salmaso, S. (1996). Helmet use among adolescent motorcycle and moped riders. *MMWR*, **45** (15): 311-314.

Sottoprogetto 6: Valutazione delle qualità delle prestazioni in biochimica clinica e citoistopatologica

Branca, M., Duca, P.G., Riti, M.G., Rossi, E., Leoncini, L., Turolla, E., Morosini, P., and the National Working Group for External Quality Control in Cervical Screening. (1996). Reliability and accuracy of reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in 15 laboratories throughout Italy: phase 1 of a national programme of external quality control in cervical screening. *Cytopathology*, **7**: 159-172.

Caroli, S., Menditto, A., Chiodo, F. (1996). The international register of potentially toxic chemicals. Challenges of data collection in the field of toxicology. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **3** (2): 104-107.

European external quality assessment schemes in occupational and environmental medicine. (1996). Edited by G. Morisi, A. Menditto, M. Patriarca, A. Taylor. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (2): 191-316.

Menditto, A. (1996). Quality assurance in biological monitoring of environmental and occupational exposure to chemicals. *Microchem. J.*, **54**: 252-261.

Menditto, A., Apostoli, P., Aitio, A. (1996). Quality assurance in occupational and environmental laboratory medicine. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (2): 207-214.

Menditto, A., Patriarca, M., Chiodo, F., Morisi, G. (1996). Blood lead and cadmium determination: results of the Italian external quality assessment scheme. *Mikrochim. Acta*, **123**: 291-302.

Menditto, A., Patriarca, M., Chiodo, F., Morisi, G. (1996). The Italian external quality assessment scheme for trace element analysis in body fluids. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (2): 261-270.

Morisi, G., Patriarca, M., Chiodo, F., Minoprio, A., Menditto, A. (1996). Blood lead monitoring in Italy: assessment of the quality of results obtained between 1992 and 1994. *Mikrochim. Acta*, **123**: 281-290.

Patriarca, M., Menditto, A., Taylor, A. (1996). First steps toward harmonisation of European EQAS in occupational and environmental laboratory medicine: from Dublin to Rome. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (2): 193-198.

Taylor, A., Patriarca, M., Menditto A., Morisi, G. (1996). Prospects of harmonisation of European external quality assessment schemes in occupational and environmental laboratory medicine. *Ann. Ist. Super. Sanità*, **32** (2): 295-307.

Sottoprogetto 7: Salute mentale e anziani: valutazione di qualità ed epidemiologia

Francescutto, D., Zavaroni, C., Morosini, P., De Biasio, M.G. (1996). Esperienza pilota: la visita di Morsano. Aspetti generali e socio-relazionali. In: *Residenze sanitarie assistenziali e altre strutture per anziani non autosufficienti: accreditamento e qualità*. P. Morosini, P. Piergentili (Eds). Roma, Edizioni UP. p. 63-75.

Gigantesco, A., Roncone, R., Morosini, P., Casacchia, M., Placido, G., Tentarelli, R., D'Angelo, S. (1996). La valutazione psicosociale dei familiari dei soggetti con infezione da HIV e AIDS. *Riv. Sper. Freniatr.*, **120** (1): 42-81.

Maglano, L., Guarneri, M., Marasco, C., Tosini, P., Morosini, P., Maj, M. (1996). A new questionnaire assessing coping strategies in relatives of patients with schizophrenia: development and factor analysis. *Acta Psychiatr. Scand.*, **94**: 224-228.

Morosini, P. (1996). Premesse e caratteristiche principali del programma di accreditamento volontario (visite di consulenza reciproca) delle strutture residenziali per anziani. In: *Residenze sanitarie assistenziali e altre strutture per anziani non autosufficienti: accreditamento e qualità*. P. Morosini, P. Piergentili (Eds). Roma, Edizioni UP. p. 9-11.

Morosini, P.L., Polidori, G. (1996). Alcune note sul trattamento cognitivo comportamentale dei deliri e delle allucinazioni nei pazienti psicotici famaco-resistenti. *Riv. Psichiatr.*, **31** (6): 252-255.

Morosini, P.L., Semisa, D., Biffi, G., Castellano, A. (1996). Prima validazione ed applicazione di uno strumento clinico-epidemiologico per valutare gli esiti nella riabilitazione psichiatrica: DI.Sa., DIsabilità e SAlute. *Riv. Sper. Freniatr.*, **120** (5): 817-837.

Roncone, R., Morosini, P.L., Rossi, L., Marcelli, G., Impallomeni, M., Muliere, E., Casacchia, M. (1996). Psychoactive substance use among medical students: a preliminary study. *Alcologia*, **8** (2): 91-99.

Zavaroni, C., Francescutto, D., Morosini, P., De Biasio, M.G. (1996). L'esperienza pilota: la visita di Morsano. Aspetti clinico-assistenziali. In: *Residenze sanitarie assistenziali e altre strutture per anziani non autosufficienti: accreditamento e qualità*. P. Morosini, P. Piergentili (Eds). Roma, Edizioni UP. p. 76-84.

Zavaroni, C., Morosini, P., Francescutto, D., Palumbo, G. (1996). La procedura della visita di consulenza nel programma di accreditamento volontario delle strutture residenziali per anziani. In: *Residenze sanitarie assistenziali e altre strutture per anziani non autosufficienti: accreditamento e qualità*. P. Morosini, P. Piergentili (Eds). Roma, Edizioni UP. p. 46-57.

Altre ricerche afferenti al Progetto "Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari"

Ahmed, A.M., Urassa, D.P., Gherardi, E., Game, N.Y. (1996). Capabilities of public, voluntary and private dispensaries in basic health service provision. *World Health Forum*, **17**: 257-260.

Ahmed, A.M., Urassa, D.P., Gherardi, E., Game, N.Y. (1996). Patients perception of public, voluntary and private dispensaries in rural areas of Tanzania. *East Afr. Med. J.*, 73 (6): 31-34.

Ballacci, F., Medda, E., Pinnelli, A., Spinelli, A. (1996). I parto cesarei in Italia: un primato europeo. *Epidemiol. Prev.*, 20: 105-106.

Bonelli, L., Branca, M., Ferreri, M., Barizzone, D., Rossi, E., Cedri, S., Bruzzi, P., Santi, L. (1996). Attitude of women towards early cancer detection and estimation of the compliance to a screening program for cervix and breast cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 20 (4): 342-352.

Declich, S., Carter, A.O. (1996). Sorveglianza di sanità pubblica: origini storiche, metodi e valutazione. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 32 (3): 317-337.

ICHM - Istituto Superiore di Sanità, WHO Collaborating Centre; Italian Ministry of Foreign Affairs. (1996). *Proceedings of the Regional conference on public health in the Horn of Africa*. Addis Ababa, 2-5 April 1996. A.M. Ahmed, M. Barone, A. Bertini, R. Guerra, S. Manrho, A. Miozzo, F. Piccinno (Eds). Roma, Istituto Superiore di Sanità. 249 p.

Manfredi, Selvaggi, T., Tozzi, A.E., Carrieri, M.P., Binkin, N. (1996). Mortalità infantile nel Molise nel periodo 1991-1992. *Ann. Ig.*, 8 (2): 283-290.

Tello, J. (1996). Valutazione economica di due programmi di assistenza materno-infantile. *Ig. Sanità Pubblica*, 7 (5): 475-488.

UNDHA; WHO; Italian Ministry of Foreign Affairs; ICHM, Istituto Superiore di Sanità. (1996). *Indicazioni per le donazioni di farmaci in situazioni di emergenza*. A cura di A. Miozzo, V. Reggi, G. Saba, P. Specchio. Edito da: R. Guerra, F. Piccinno. Roma, Istituto Superiore di Sanità. 29 p.

Progetto:**Sicurezza d'uso degli alimenti****Sottoprogetto I: Alimenti e ambiente**

Aureli, P., Franciosa, G., Pourshaban, M. (1996). Foodborne botulism in Italy. [Letter] *Lancet*, **348** (9041): 1594.

Brera, C., Miraglia, M. (1996). Fattori di errore nella valutazione dello stato di contaminazione da micotossine negli alimenti. In: *Congresso europeo "La ricerca ed il controllo chimico quale contributo alla lotta alle frodi nell'Unione Europea"*. Venezia, 6-8 novembre 1996. ANCHID (Associazione Nazionale Chimici Dogane). p. 275-279.

Brera, C., Miraglia, M. (1996). Proficiency testing programmes as a tool in food quality assurance: overview of Italian experiences. *Mikrochim. Acta*, **123**: 39-43.

Brera, C., Miraglia, M. (1996). Quality assurance in mycotoxin analysis. *Microchem. J.*, **54**: 465-471.

Coni, E., Alimonti, A., Bocca, A., La Torre, F., Menghetti, E., Miraglia, E., Caroli, S. (1996). Speciation of trace elements in human milk by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Trace Elem. Electrolytes*, **13** (1): 26-32.

Coni, E., Bocca, A., Coppolelli, P., Caroli, S., Cavallucci, C., Trabalza Marinucci, M. (1996). Minor and trace element content in sheep and goat milk and dairy products. *Food Chem.*, **57** (2): 253-260.

Franciosa, G., Fenicia, L., Caldiani, C., Aureli, P. (1996). PCR for detection of *Clostridium botulinum* type C in avian and environmental samples. *J. Clin. Microbiol.*, **34** (4): 882-885.

Miraglia, M., Brera, C. (1996). The role of reference materials in food analysis. *Mikrochim. Acta*, **123**: 33-37.

Miraglia, M., Brera, C., Colatosti, M. (1996). Application of biomarkers to assessment of risk to human health from exposure to mycotoxins. *Microchemical J.*, **54**: 472-477.

Miraglia, M., Brera, C., Onori, R. (1996). Le micotossine: problematiche generali e criteri di intervento. *Riv. Ital. Ig.*, **56** (5/6): 384-393.

IX International IUPAC symposium on micotoxins and phycotoxins. (1996). Rome, 27-31 May 1996. M. Miraglia, C. Brera, R. Onori (Eds).

Istituto Superiore di Sanità; International Union of Pure and Applied Chemistry; European Commission Standards, Measurements and Testing Programme; Food and Agriculture Organization of the United Nations. Roma, Istituto Superiore di Sanità. 363 p.

Toti, L., Serratore, P., Croci, L., Stacchini, Al., Milandri, S., Cozzi, L. (1996). Bacteria isolated from seawater and mussels: identification and toxin production. *Microbiol. Aliments Nutr.*, 14: 161-165.

Sottoprogetto 2: Alimenti e tecnologie

Aureli, P. (1996). Le prove interlaboratorio: i risultati del progetto PIVRAM. In: *Atti della Conferenza nazionale "I rischi microbiologici del 2000 nel settore alimentare. La garanzia della qualità operativa nel laboratorio di analisi microbiologica degli alimenti"*. Scuola di Specializzazione in Chimica e Tecnologie Alimentari; Facoltà di Chimica Industriale, Università degli Studi di Bologna. Oxoid, Lever Industriale. p. 79-84.

Aureli, P., Ferrini, A.M., Mannoni, V. (1996). Presumptive identification of sulphonamide and antibiotic residues in milk by microbial inhibitor test. *Food Control*, 7 (3): 165-168.

Baccaro, S., Fuochi, P.G., Onori, S., Pantaloni, M. (1996). Influencing factors on ESR dose assessment in irradiated chicken legs. In: *Detection methods for irradiated foods. Current status*. Proceedings of an International meeting on analytical detection methods for irradiation treatment of foods. Belfast, 20-24 June 1994. C.H. McMurray, E.M. Stewart, R. Gray, J. Pearce (Eds). Cambridge (UK), the Royal Society of Chemistry. p. 401.

Bianchi, E., Fabietti, F., Delise, M., Cantoni, A., Zambini, E.M. (1996). Indicatori analitici per la caratterizzazione degli strutti alimentari. Significatività del 3,5-colastadiene. *Ind. Aliment.*, 35: 1082-1087.

Casini, A., Di Rienzo, B., Tortorella, S., Bocca, A., Delise M. (1996). Valutazione degli effetti di trattamenti termici su alcuni campioni di oli di girasole prodotti per spremitura a freddo: uno studio comparato condotto mediante tecniche UV-VIS, HRGC, NMR e analisi chimica. *Riv. Sci. Aliment.*, 25 (4): 329-347.

Coni, E., Di Pasquale, M., Fava, L., Bocca, A. (1996). Presenza di ioniazide in latte vaccino: indagine conoscitiva su scala nazionale. *Scienza e Tecnica Lattiero-casearia*, **47** (4): 273-283.

Conti, M.E., Boccacci Mariani, M., Milana, M.R., Gramiccioni, L. (1996). Heavy metals and optical whitenings as quality parameters of recycled paper for food packaging. *J. Food Process. Preservation*, **20** (1): 1-11.

De Felip, G. (1996). Qualità pre-analitica: il campionamento. In: *Atti della Conferenza nazionale "I rischi microbiologici del 2000 nel settore alimentare. La garanzia della qualità operativa nel laboratorio di analisi microbiologica degli alimenti"*. Bologna, 2 maggio 1996. Scuola di Specializzazione in Chimica e Tecnologie Alimentari; Facoltà di Chimica Industriale, Università degli Studi di Bologna. Oxoid, Lever Industriale. p. 31-39.

Del Giovine, L., Bocca, A. (1996). Elettroforesi capillare applicata all'analisi della furoicina nel latte. *Riv. Sci. Aliment.*, **25** (3): 247-252.

De Liguoro, M., Longo, F., Brambilla, G., Cinquina, A., Bocca, A., Lucisano, A. (1996). Distribution of the anthelmintic drug albendazole and its major metabolites in ovine milk and milk products after a single oral dose. *J. Diary Res.*, **63**: 533-542.

Draisici, R., Lucentini, L., Giannetti, L., Boria, P., Poletti, R. (1996). First report of pectenotoxin-2 (PTX-2) in algae (*Dinophysis fortii*) related to seafood poisoning in Europe. *Toxicon*, **34** (8): 923-935.

Draisici, R., Lucentini, L., Giannetti, L., Boria, P., Stacchini, Al., Poletti, R. (1996). Biotossine algali DSP (diarrhetic shellfish poisoning) in molluschi bivalvi e fitoplacton del mare Adriatico. *Riv. Sci. Aliment.*, **25** (1): 7-16.

Feliciani, R., Milana, M.R., Maggio, A., Denaro, M., Marcoaldi, R., Gramiccioni, L. (1996). Simultaneous HS-GC determination of residual of methylene chloride, ethyl acetate, tetra-hydrofuran and cyclohexanone in perfusional solutions. *Rass. Chim.*, **48** (1): 5-8.

Ferrini, A.M., Mannoni, V., Aureli, P. (1996). Residui di antibiotici in alimenti di origine animale. Identificazione di residui di sulfamidici, streptomicina, penicilline e cefalosporine, mediante metodi microbiologici in alimenti di origine animale nell'ottica della normativa comunitaria. *Ambiente Risorse Salute*, **3** (44).

Gianfranceschi, M., Aureli, P. (1996). Freezing and frozen storage on the survival of *Listeria monocytogenes* in different foods. *Ital. J. Food Sci.*, **4**: 303-309.

Gianfranceschi, M., Gattuso, A., Franciosa, G., Aureli, P. (1996). Valutazione comparativa dell'identificazione della *L. monocytogenes* ottenuta con il metodo convenzionale e con alcuni kit commerciali. *Ind. Aliment.*, **35**: 33-39.

Gramicciioni, L. (1996). Imballaggi in materia plastica per prodotti alimentari. *Rass. Imballaggio*, **17** (15): 4.

Gramicciioni, L. (1996). Materiali a contatto con gli alimenti. Criteri di valutazione dell'effetto barriera. *Rass. Imballaggio*, **17** (6): 8-10.

Gramicciioni, L., Beccaloni, E., Ciaralli, L., Feliciani, R., Marcoaldi, R., Sepe, A. (1996). Caffettiere e migrazione dei metalli. Studio sulla potenziale migrazione di metalli da caffettiere in leghe a base di alluminio. *Alluminio Magazine*, **12** (9/10): 14-19.

Gramicciioni, L., Ingrao, G., Milana, M.R., Santatoni, P., Tomassi, G. (1996). Aluminium levels in Italian diets and in selected foods from aluminium utensils. *Food Addit. Contam.*, **13** (7): 767-774.

Gramicciioni, L., Maggio, A. (1996). The regulation of paper and board in Italy. A historical overview. In: *49° ATIP Congress*. Grenoble, 14-17 October 1996. 4 p.

Liberti, R., Franciosa, G., Gianfranceschi, M., Aureli, P. (1996). Effect of combined lysozyme and lipase treatment on the survival of *Listeria monocytogenes*. *Int. J. Food Microbiol.*, **32**: 235-242.

Liberti, R., Hodzic, S., Aureli, P. (1996). Inibenti proteici e non proteici prodotti dal *Lactobacillus* spp. *Ann. Microbiol. Enzimol.*, **46**: 137-149.

Matarese, R.M., Macone, A., Maggio, A., Cavallini, D. (1996). Aminoethylcysteine ketimine decarboxylated dimer detected in normal human urine by gas-liquid chromatography, selected-ion monitoring and mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, **683**: 269-272.

Nicoletti, M., Di Fabio, A., D'Andrea, A., Salvatore, G., van Baren, C., Coussio, J.D. (1996). Diterpenoid acids from *Mulinum spinosum*. *Phytochemistry*, **43** (5): 1065-1067.

Onori, S., Pantaloni, M. (1996). ESR dosimetry of irradiated chicken legs and chicken eggs. In: *Detection methods for irradiated foods. Current status. Proceedings of an International meeting on analytical detection methods for irradiation treatment of foods. Belfast, 20-24 June 1994.* C.H. McMurray, E.M. Stewart, R. Gray, J. Pearce (Eds). Cambridge (UK), the Royal Society of Chemistry. p. 62-69.

Onori, S., Pantaloni, M., Baccaro, S., Fuochi, G. (1996). Influencing factors on ESR bone dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, **47** (11/12): 1637-1640.

Orefice, L. (1996). Autocontrollo ed HACCP nelle trasformazioni carnei. In: *Atti della Conferenza nazionale "I rischi microbiologici del 2000 nel settore alimentare. Autocontrollo ed HACCP nella produzione di alimenti"*. Bologna, 4 maggio 1995. Scuola di Specializzazione in Chimica e Tecnologie Alimentari; Facoltà di Chimica Industriale, Università degli Studi di Bologna. UNIPATH, Lever Industriale. p. 69-80.

Pisanelli, C., Gramiccioni, L., Sampaolo, A. (1996). Aspetti tossicologici dell'alluminio in relazione alle diverse vie di assorbimento. *Rass. Chim.*, **48** (2): 21-27.

Poletti, R., Viviani, R., Casadei, C., Lucentini, L., Giannetti, L., Funari, E., Draisici, R. (1996). Decontamination dynamics of mussels naturally contaminated with diarrhetic toxins relocated to a basin of the Adriatic sea. In: *Harmful and toxic algal blooms*. T. Yasumoto, Y. Oshima, Y. Fukuyo (Eds). Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO. p. 429-432.

Salvatore, G., Nicoletti, M. (1996). La natura in Inventario. Un "Repertorio dei prodotti di origine vegetale" inclusi nell'Inventario CE degli ingredienti utilizzati nei prodotti cosmetici. *Erboristeria Domani*, **11**: 46-52.

Salvatore, G., Nicoletti, M. (1996). Repertorio dei prodotti di origine vegetale inclusi nell'Inventario degli ingredienti utilizzati nei prodotti cosmetici (decisione 96/335/CE dell'8 maggio 1996). *Erboristeria domani*, **11** (Allegato): 1-32.

Salvatore, G., Nicoletti, M., Di Gioia, V., Ciccoli, R., D'Andrea, A. (1996). Caractérisation chimique de l'huile essentielle de Hysope (*Hyssopus officinalis* L. variété *decumbens*) des Alpes de Haute-

Provence (Banon, France). In: *15èmes Journees internationales huiles essentielles*. Digne les Bains, 5-7 Septembre 1996. 8 p.

Sapora, O., Onori, S. (1996). Trattamento di alimenti con radiazioni ionizzanti: tecniche di rilevamento. *Biologia Oggi*, **10** (2): 75-88.

Toti, L. (1996). Criteri di campionamento e approccio analitico per la ricerca di salmonelle nei prodotti carni. In: *Atti del convegno "La contaminazione da salmonelle delle carni fresche. Vigilanza e valutazione dei rischi"*. p. 37-45.

Rapporti tecnici:

Coni, E., Croci, L., Draisici, R., Gianfranceschi, M., Pasolini, B., Sanzini, E., Stacchini, A. (1996). *Linee guida per l'assicurazione della qualità nei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/1). 89 p.

Metodi di analisi per il controllo microbiologico degli alimenti. (1996). Raccolta a cura di D. De Medici, L. Fenicia, L. Orefice, A. Stacchini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/35). 166 p.

Metodi di analisi utilizzati per il controllo chimico degli alimenti. (1996). Raccolta a cura di M. Baldini, F. Fabietti, S. Giannmarioli, R. Onori, L. Orefice, A. Stacchini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN, 96/34). 265 p.

Sottoprogetto 3: Alimenti e nutrizione

Orefice, L., Bertoni, F., Boniglia, C., Carratù, B., Ciccaglioni, G., Giannmarioli, S. (1996). Effetti di fattori di modulazione micrbiica sulla qualità e sulla sicurezza igienica di insaccati a breve periodo di maturazione. *Riv. Sci. Aliment.*, **25** (2): 119-131.

