

In particolare, i risultati ottenuti hanno dimostrato che:

- cellule dendritiche generate da monociti di sangue periferico in presenza di GM-CSF e IFN di tipo I (al contrario di quelle generate secondo il metodo classico in presenza di IL-4) sono in grado di indurre nel modello "hu-PBL-SCID mouse" una forte risposta anticorpale;
- le stesse cellule dendritiche hanno capacità migratorie superiori in seguito a stimolazione con chemochine;
- IFN di tipo I potenzia fortemente la risposta immune se somministrato in associazione sia ad antigeni ricombinanti di per se poco immunogenici, come la proteina "chicken gamma globulin" (CGG), sia a vaccini correntemente utilizzati come quello influenzale.

- **Epidemiologia delle vaccinazioni in Italia (malattie dell'infanzia: pertosse, morbillo, rosolia, varicella, parotite)**

Responsabile scientifico

Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel gennaio 2000 è stato avviato a livello nazionale un sistema di sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino, basato sui pediatri di libera scelta. La partecipazione è volontaria; Ogni mese i pediatri partecipanti segnalano via web o per fax se hanno effettuato la sorveglianza e il numero di casi osservati; il ritorno delle informazioni avviene con la pubblicazione dei risultati sul sito www.spes.iss.it. Nel 2000 hanno partecipato in media 468 pediatri per mese, corrispondenti ad una popolazione di 384.000 bambini fino a 14 anni d'età.

La malattia più di frequente è stata la varicella, seguita dalla parotite (rispettivamente 53 e 19 casi/1000). Pertosse, rosolia e morbillo hanno invece avuto incidenze inferiori a 10/1000. Queste stime di incidenza sono da 4 a 10 volte superiori a quelle ottenute dal sistema routinario di notifica (Fonte SIMI, dati aggiornati al 10/3/2001). Varicella e parotite hanno avuto frequenza sovrapponibile nelle diverse aree del Paese, mentre pertosse, rosolia e morbillo sono state generalmente più frequenti al Centro-Sud rispetto al Nord. Queste differenze di incidenza sono con tutta probabilità attribuibili alla minore copertura vaccinale raggiunta rispetto al Nord.

La percentuale di casi insorti in bambini vaccinati è stata del 18% per la rosolia, del 21% per il morbillo, e del 59% per la parotite. Assumendo che la copertura vaccinale per morbillo, rosolia e parotite sia sovrapponibile, l'elevata percentuale di casi di parotite vaccinati indica una ridotta efficacia di questa vaccinazione rispetto a quella contro il morbillo e la rosolia.

- **Strategie vaccinali e terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV**

Responsabile scientifico

Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

Il progetto si articola in sei unità operative:

- **Uso di modelli chimerici di topi SCID trapiantati con cellule umane e di scimmia per la valutazione dell'efficacia di nuove strategie vaccinali e terapeutiche dell'infezione da HIV**

Responsabile scientifico

Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

- **Immunizzazione mucosale con proteine di HIV e adiuvanti mucosali**

Responsabile scientifico

Teresa De Magistris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

- **Strategie di terapia genica per l'AIDS**

Responsabile scientifico

Cesare Peschle (laboratorio di Ematologia e Oncologia)

- **Uso di mutanti di proteine regolatrici e accessorie di HIV come agenti antivirali**

Responsabile scientifico

Maurizio Federico (Laboratorio di Virologia)

- **Sviluppo di un vaccino anti-HIV e di strategie di immunoterapia e terapia genica antivirale**

Responsabile scientifico

Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

- **Studi in Italia e in Uganda per la preparazione alla sperimentazione clinica sull'uomo di un vaccino contro HIV**

Responsabile scientifico

Stefano Buttò (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Scopo di questo progetto é la valutazione di modelli murini di vaccinazione mucosale con la proteina Tat di HIV.

L'immunogenicità di Tat è stata saggiata attraverso la somministrazione per via intranasale in vari ceppi di topi, utilizzando adiuvanti mucosali come la enterotossina termolabile di *E. coli* (LT) o la tossina colerica (CT). I risultati dimostrano che quando la Tat è somministrata con CT o LT induce nei topi Balb/c un'elevata risposta IgG e IgA nel siero e una risposta IgA nelle secrezioni vaginali. La risposta a Tat in altri ceppi di topi è variabile e sembra dipendere dall'aplotipo MHC espresso.

- **Infezioni da virus influenzali umani e animali; aspetti clinici, epidemiologici e molecolari**

Responsabile scientifico

Isabella Donatelli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Uno degli obiettivi prioritari del progetto era la realizzazione di un sistema di rilevazione epidemiologica dell'influenza, su base nazionale, che affiancasse e integrasse il programma di sorveglianza virologica già esistente. A questo proposito, in collaborazione con il Laboratorio di Epidemiologia dell'ISS, con il contributo del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI) è stata attivata, già alla fine del 1999, una rete di medici sentinella afferenti ai Servizi Pubblici Regionali, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

L'attività di monitoraggio clinico, proseguita nell'anno 2000, ha permesso di descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati e di fornire stime quantitative sull'incidenza della malattia.

I risultati positivi conseguiti nel primo anno di attività hanno portato al passaggio di questo sistema integrato di sorveglianza virologica ed epidemiologica da una fase sperimentale ad una permanente, con il coinvolgimento diretto delle istituzioni sanitarie centrali e periferiche, come sancito nella Conferenza Stato-Regioni del 28 settembre 2000.

L'esistenza di una rete nazionale di medici sentinella, stabilmente impegnati nell'attività di sorveglianza, permette di disporre, in caso di emergenza pandemica, di un sistema operativo in grado di fronteggiare la diffusione della pandemia, identificando tempestivamente e circoscrivendo i primi focolai di infezione.

- **Insorgenza, controllo e rilevanza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano. Meccanismi di trasmissione interumana, animale-uomo e da alimenti**

Responsabile scientifico

Graziella Orefici (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Il progetto si articola in otto unità operative:

- **Meccanismi di acquisizione e disseminazione dei geni di resistenza e descrizione del fenomeno di trasmissione animale-uomo in batteri gram-negativi di origine umana e veterinaria**

Responsabile scientifico

Alessandra Caratoli (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

- **Farmacoresistenza di ceppi di *M. tuberculosis* isolato in Italia e valutazione dell'attività di nuovi farmaci**

Responsabile scientifico

Lanfranco Fattorini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

- **Multiresistenza in *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterococcus faecium*:**
caratterizzazione molecolare
Responsabile scientifico
Annalisa Pantosti (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Infezioni sostenute da microrganismi antibiotico resistenti in ospedale: impatto clinico, uso di antibiotici e strategie preventive**
Responsabile scientifico
Maria Luisa Moro (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
- **Analisi dell'uso degli antibiotici in ambito umano**
Responsabile scientifico
Giuseppe Traversa (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
- **Insorgenza dell'antibiotico resistenza negli animali e valutazione del potenziale di trasmissione da alimenti e animali all'uomo**
Responsabile scientifico
Alfredo Caprioli (Laboratorio di Medicina Veterinaria)
- **Valutazione delle antibiotico resistenze in ceppi di *Listeria Monocytogenes* di origine alimentare e clinica**
Responsabile scientifico
Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)
- **Valutazione dell'insorgenza dell'antimonio resistenza in ceppi di *Leishmania infantum* a seguito di trattamento massivo e discontinuo con meglumina antimonio di cani leishmaniotici**
Responsabile scientifico
Luigi Gradoni (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si propone di mettere insieme competenze nei diversi settori della sanità pubblica capaci di affrontare i vari temi in cui l'antibiotico resistenza si articola in maniera integrata e multidisciplinare. L'attività svolta nel 2000 è stata dedicata in particolare alla messa a punto delle tecniche da utilizzare per lo svolgimento del progetto, alla creazione di sinergie fra le varie unità operative e all'acquisizione dei ceppi da studiare e dei dati relativi al consumo di antibiotici attraverso reti già operanti sul territorio o di nuova istituzione.

• **Meccanismi immunoregolativi nella patologia infettiva e cronico-degenerativa mucosale**

Responsabile scientifico

Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Il progetto si articola in cinque unità operative:

- **Ruolo delle citochine regolatorie nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali**
Responsabile scientifico
Monica Boirivant, (Laboratorio di Immunologia)
- **Caratterizzazione dei linfociti della mucosa gastrica nelle patologie associate a *Helicobacter pylori***
Responsabile scientifico
Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Studio della risposta immunitaria mucosale nelle infezioni da virus enterici ed enteritogeni e nella prevenzione della malattia**
Responsabile scientifico
Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

- **Ruolo dell'immunità mucosale antibatterica nella patogenesi e prevenzione dell'asma**
Responsabile scientifico
Roberto Nisini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Ruolo del sistema di delivery di antigeni per indurre una risposta immunitaria protettiva a livello delle mucose**
Responsabile scientifico
Maurizio Tomasi (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

L'obiettivo di questo progetto é quello di studiare i meccanismi della risposta immunitaria mucosale in risposta a malattie infettive, ad alcune patologie cronic-degenerative mucosali associate a microorganismi e alla vaccinazione mucosale.

Le mucose degli apparati respiratorio, digerente e genitale rappresentano una vastissima area dell'organismo esposta agli stimoli dell'ambiente esterno e sono il primo sito di interazione e di difesa contro la maggior parte dei microorganismi patogeni. Nonostante le patologie di diversa natura associate alle mucose, il sistema immunitario mucosale é poco conosciuto, così come pochi sono i vaccini mucosali finora sviluppati.

Lo svolgimento di questo progetto ha permesso una conoscenza più approfondita del sistema immunitario mucosale e della sua risposta ai patogeni.

I risultati forniscono l'acquisizione di nuove informazioni sul rapporto ospite-parassita, utili per la terapia e la prevenzione delle malattie infettive. Inoltre, le conoscenze acquisite rappresentano una base per ulteriori studi concernenti la terapia di malattie infiammatorie croniche come il morbo di Crohn.

Infine sono stati ottenuti risultati concernenti lo sviluppo di vaccini mucosali che riguardano l'ottimizzazione dei sistemi di delivery dell'antigene e l'individuazione di adiuvanti appropriati per una stimolazione efficace di specifiche risposte umorali e cellulari.

- **Nuove strategie per lo sviluppo di vaccini virali**

Responsabile scientifico

Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

Il progetto si articola in otto unità operative:

- **Modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro* per lo studio di caratteristiche strutturali e antigeniche e per lo sviluppo di vaccini dei virus dell'epatite**
Responsabile scientifico
Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)
- **Sviluppo di un vaccino a DNA per la prevenzione delle infezioni sostenute da virus della diarrea virale bovina**
Responsabile scientifico
Maria Tollis (Laboratorio di Medicina Veterinaria)
- **Strategie vaccinali emergenti: immunizzazione a DNA e effetto adiuvante di interferon di tipo I**
Responsabile scientifico
Enrico Proietti (Laboratorio di Virologia)
- **Nuove strategie vaccinali per la profilassi e la terapia dell'infezione da HPV**
Responsabile scientifico
Colomba Giorgi (Laboratorio di Virologia)
- **Strategie innovative nella profilassi vaccinale per l'influenza e potenziale sviluppo del virus dell'influenza come vettore di antigeni estranei**
Responsabile scientifico
Maria Rita Castrucci (Laboratorio di Virologia)

- **Sviluppo del modello murino di vaccini contro paramixovirus a formulazione e somministrazione intranasale**
Responsabile scientifico
Maurizio Tomasi (Laboratorio Biologia Cellulare)
- **Basi molecolari dell'immunità protettiva verso le infezioni da Rotavirus**
Responsabile scientifico
Franco Ruggeri (Laboratorio di Ultrastrutture)
- **Identificazione di epitopi di neutralizzazione di virus coxsackie e loro utilizzo per vaccini a DNA**
Responsabile scientifico
Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il programma è finalizzato allo sviluppo razionale di nuovi o migliorati vaccini virali per uso umano e veterinario e per applicazioni di tipo profilattico e/o terapeutico attraverso l'identificazione e lo studio di nuovi approcci per l'azione antivirale. È mirato all'applicazione nel campo della prevenzione di alcune infezioni virali con ampio potenziale di diffusione e per cui non è disponibile un vaccino efficace (HCV, herpes virus, papillomavirus, rotavirus, virus coxsackie A, B) e a quelle per cui le caratteristiche della variabilità virale o l'alta prevalenza di infezioni croniche richiedono la ricerca di nuovi approcci vaccinali (infezioni da HBV, influenza). In particolare ci si propone:

- la identificazione degli specifici meccanismi inducenti immunità protettiva e di precisi indicatori di protezione;
- lo sviluppo e caratterizzazione di modelli sperimentali per lo studio patobiologico e la valutazione delle preparazioni vaccinali;
- la valutazione in studi clinici di alcuni approcci di vaccinazione terapeutica.

I risultati finora ottenuti riguardano:

- l'identificazione di molecole adiuvanti (IFN) epitopi di neutralizzazione (coxsackie A9) e la selezione e produzione di antigeni virali ad elevato potenziale immunogeno (HBV-CHO, ENV-HDV, ENV-HCV, HEV, BVDV, antigeni dell'influenza prodotti con metodologie di "reverse genetics", VP4 e VP7 di rotavirus LI ed E7 di HPV);
- la produzione di costrutti per la veicolazione di antigeni (vettore PVX per l'espressione in piante, NA dell'influenza);
- la caratterizzazione di modelli animali specifici (WHV/Marmota monax, modelli murini, modelli suini);
- la preparazione di nuove formulazioni vaccinali e combinazioni di immunoterapie, per la valutazione in trials clinici di fase I (vaccini dell'epatite C e dell'epatite B).

- **Sorveglianza di patologie emergenti, zoonotiche e da importazione**

Responsabile scientifico

Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

Il progetto si articola in otto linee di ricerca:

- **Valutazione e prevenzione dei rischi di reintroduzione della malaria in Italia e standardizzazione della diagnostica e terapia**
Responsabile scientifico
Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)
- **Zoonosi parassitarie**
Responsabile scientifico
Edoardo Pozio (Laboratorio di Parassitologia)
- **Allestimento di tecniche rapide per la diagnosi di malattie virali di importazione causate da virus trasmessi da artropodi**
Responsabile scientifico
Loredana Nicoletti (Laboratorio di Virologia)

- **Echinococcosi/Itaditosi**
Responsabile scientifico
Alessandra Siracusano (Laboratorio di Immunologia)
- **Sorveglianza delle infezioni intestinali da microrganismi di origine zoonotica**
Responsabile scientifico
Ida Luzzi (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Artropodi, vettori di patologie emergenti**
Responsabile scientifico
Michele Nino Maroli (Laboratorio di Parassitologia)
- **Sorveglianza della scrapie in Italia: studio dell'epidemia registrata nel corso del 1997 e 1998**
Responsabile scientifico
Umberto Agrimi (Laboratorio di Medicina Veterinaria)
- **Sperimentazione di un modello per l'integrazione delle fonti di dati epidemiologiche e microbiologiche per la sorveglianza delle patologie emergenti, zoonotiche e da importazione**
Responsabile scientifico
Alberto Eugenio Tozzi (Laboratori di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Sono stati analizzati diversi aspetti della malaria di importazione in Italia valutando le variazioni dei fattori di rischio in relazione alla diversa esposizione di viaggiatori e alle varie situazioni epidemiologiche. L'attività di sorveglianza della leishmaniosi nelle aree endemiche è stata indirizzata sull'aumento dei centri clinici di riferimento, sulla ottimizzazione delle tecniche diagnostiche (IFAT, rK39-ELISA, microscopia, coltura e PCR) e sulla valutazione dell'efficacia di nuovi metodi di controllo dei flebotomi. Flebotomi e zecche sono risultati essere gli artropodi che attualmente provocano più rischi per l'uomo e l'animale. La leishmaniosi recentemente si è diffusa anche in aree del Nord Italia in precedenza indenni.

La trichinellosi umana in Italia continua a manifestarsi in forma epidemica e con casi sporadici. Sono stati identificati a livello di specie 137 isolati di *Trichinella* da animali selvatici, domestici e dall'uomo. L'echinococcosi cistica è stata monitorata in provincia di Matera per l'individuazione degli allevamenti ovi-caprini, bovini e suini infetti. Nell'ambito della ricerca sulla echinococcosi cistica sono stati condotti studi volti al miglioramento della immunodiagnosi e alla valutazione della risposta immunitaria in pazienti trattati e non. Sono stati messi a punto sistemi di diagnosi rapida e/o molecolare per le malattie virali importate trasmesse da artropodi, in particolare sono stati allestiti saggi ELISA per la determinazione degli anticorpi di tipo IgG e IgM contro virus Dengue virus West Nile. Si è conclusa la sorveglianza pilota delle infezioni da *Campylobacter* e la sorveglianza nell'area del Triveneto. Infine si è concluso uno studio di fattibilità per una sorveglianza delle infezioni da *Campylobacter* in ambito europeo. È stato costruito un database nazionale che raccoglie dati da laboratori di microbiologia sparsi su tutto il territorio su isolamenti di *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* O157 e altri batteri enteropatogeni. Nell'ambito del progetto sono stati condotti studi di carattere diagnostico, epidemiologico e genetico in diversi allevamenti ovis e caprini colpiti da scrapie. È stata messa a punto una metodica immunoistochimica per la diagnosi precoce su tessuto tonsillare.

- **Storia naturale, terapia e prevenzione delle epatopatie acute e croniche**

Responsabile scientifico

Alfonso Mele (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso dell'anno il progetto ha affrontato alcuni degli obiettivi previsti. In particolare, è stata avviata la raccolta dei dati e dei campioni biologici per studiare il ruolo dei fattori dell'ospite e dei fattori virali nella persistenza dell'infezione da HCV.

È stata svolta l'analisi dei dati SEIEVA fino al 1999 per valutare il ruolo degli interventi chirurgici e di altre procedure invasive nella trasmissione dei virus epatici B e C. Sono stati allestiti protocolli di

trattamento per valutare l'efficacia terapeutica di Ribavirina più Interferone-Alfa nei trapianti HCV positivi e nei pazienti HIV/HCV positivi.

Sono state inoltre pianificate e attivate le procedure per lo studio delle mutazioni virali indotte dalle terapie.

Sono in corso studi sull'andamento e sui meccanismi di trasmissione dei diversi tipi di epatite acuta in Italia, e sull'interazione dei differenti fattori di rischio nelle genesi dell'epatocarcinoma.

Malattie invalidanti del sistema nervoso

- **Meccanismi infiammatori, ossidativi e autoimmuni nelle malattie invalidanti del sistema nervoso e ricerca di nuove modalità terapeutiche**

Responsabile scientifico

Giulio Levi (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Il progetto si articola in quattro unità operative:

- **Reclutamento, funzione e potenziale utilizzo terapeutico delle cellule dendritiche nelle malattie autoimmuni del sistema nervoso centrale**

Responsabile scientifico

Francesca Aloisi (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

- **Meccanismi infiammatori e ossidativi nelle malattie neurodegenerative *in vitro* e ricerca di nuove modalità terapeutiche**

Responsabile scientifico

Fiorella Malchiodi-Albedi (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Meccanismi infiammatori e ossidativi nelle malattie neurodegenerative e ricerca di nuove modalità terapeutiche**

Responsabile scientifico

Luisa Minghetti (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

- **Meccanismi infiammatori e ossidativi nella malattia di Creutzfeldt-Jakob e ricerca di nuove modalità terapeutiche**

Responsabile scientifico

Maurizio Pocchiari (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Le ricerche hanno affrontato alcuni degli obiettivi previsti dal progetto. È stato dimostrato il coinvolgimento di fenomeni infiammatori e ossidativi nella malattia di Creutzfeldt-Jacob e nella sclerosi multipla, attraverso la misurazione di parametri biochimici (prostaglandina E2 e isoprostano) nel liquor dei malati, mentre sono in corso studi sul ruolo dell'infiammazione nei fenomeni di eccitotossicità utilizzando tecniche di microdialisi. Inoltre, è stato osservato che peptide bA, caratteristico della malattia di Alzheimer, induce gli astrociti ad esercitare un'azione neurotossica, probabilmente mediata dalla proteina S100.

Sono stati avviati alcuni studi complementari a quelli trattati nella linea di ricerca dell'Istituto riguardante i meccanismi molecolari implicati nella migrazione intracerebrale di cellule dendritiche nelle patologie autoimmuni del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Si è analizzata la produzione nell'SNC di topi affetti da EAE della chemioquina macrophage-derived chemokine (MDC) che potrebbe essere implicata nel reclutamento di cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T attivati. Studi di RT-PCR evidenziano un aumento dell'espressione dell'RNAm dell'MDC e del suo recettore CCR4 in cervelli di topi affetti da EAE, soprattutto nelle fasi recidivanti della malattia. L'MDC prodotto intracerebralmente sembra essere in prevalenza di origine macrofagica e microgliale. Sono in corso studi per determinare se l'MDC viene secreto dalla microglia in quantità funzionalmente rilevanti e per determinare i suoi bersagli cellulari preferenziali.

- **Studio multicentrico nazionale per il monitoraggio clinico epidemiologico della Malattia di Creutzfeldt-Jacob**

Responsabile scientifico

Maurizio Pocchiari (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nel periodo dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2000 sono pervenute al registro della Malattia di Creutzfeldt-Jacob (MCJ) e sindromi correlate 177 segnalazioni di casi con sospetto clinico di CJD dai reparti di Neurologia, Malattie infettive e Geriatria di tutto il territorio nazionale. L'attività di sorveglianza si è articolata sui seguenti punti:

- per tutte le 177 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- 34 pazienti sono stati visitati dai consulenti clinici del Registro per un corretto inquadramento clinico del caso e contemporaneamente per la somministrazione di un questionario epidemiologico ai parenti di questi pazienti per rilevare eventuali fattori di rischio;
- sono stati elaborati i dati di mortalità relativi all'anno 2000.

Malattie metaboliche

- **Predizione e prevenzione delle complicanze vascolari del diabete mellito**

Responsabile scientifico

Mariella Sorcini (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si propone di studiare la sequenza patogenetica che è alla base dell'instaurarsi delle complicanze vascolari del diabete, con riferimento a possibili interventi profilattici e terapeutici relativi ad uno o più aspetti di essa, e di valutare una serie di possibili indicatori precoci delle complicanze stesse, attraverso l'utilizzazione di metodiche di biologia cellulare e molecolare. A tale scopo le attività delle unità operative si integrano mediante l'utilizzazione di approcci differenti e/o l'analisi di aspetti specifici della ipotetica sequenza patogenetica. Sono stati pubblicati i risultati che indicano una modulazione da parte dell'iperglicemia del complesso AGE-recettore a livello renale. Le conoscenze derivanti da questi studi potrebbero consentire un approccio di prevenzione e terapia più efficace nella gestione delle complicanze diabetiche.

- **Sorveglianza degli effetti nocivi da alimenti: intolleranza ai cereali**

Responsabile scientifico

Massimo De Vincenzi (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Patologie d'organo croniche e invalidanti

- **Malattie infiammatorie croniche intestinali e autoimmuni: componenti immunoregatorie della mucosa nella patogenesi e prevenzione**

Responsabile scientifico

Monica Boirivant (Laboratorio di Immunologia)

Il progetto si articola in un'unità operativa:

- **Modulazione delle coliti sperimentali mediante somministrazione di Zonula Occludens toxin (ZOT) e citochine**

Responsabile scientifico

Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso degli ultimi 2 mesi del 2000 si sono avviati i vari progetti di ricerca per il conseguimento degli obiettivi del progetto riguardanti la patogenesi e prevenzione delle malattie infiammatorie croniche dell'apparato intestinale e la prevenzione e immunotolleranza nelle malattie allergiche o autoimmunitarie.

- **Le patologie da allergia: sviluppo di strumenti diagnostici e terapeutici e valutazione della loro appropriatezza ai fini di una corretta gestione del paziente allergico**

Responsabile scientifico

Carlo Pini (Laboratorio di Immunologia)

Il progetto si articola in quattro unità operative:

- **Identificazione, caratterizzazione, standardizzazione di allergeni nativi e ricombinanti, e loro impiego nel miglioramento della diagnosi e della terapia delle malattie allergiche**

Responsabile scientifico

Gabriella Di Felice (Laboratorio di Immunologia)

- **Epidemiologia delle malattie da allergia**

Responsabile scientifico

Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Immunoterapia delle malattie allergiche: nuovi approcci terapeutici**

Responsabile scientifico

Monica Boirivant (Laboratorio di Immunologia)

- **Ruolo di allergeni comuni nella polisensibilizzazione allergica**

Responsabile scientifico

Alessandra Siracusano (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si propone di fornire nuove informazioni per un miglioramento diagnostico e terapeutico delle malattie allergiche. In particolare è stato ulteriormente valutato il ruolo dei panallergeni nei soggetti polisensibili, è stata avviata una valutazione epidemiologica su campioni di popolazione mediante questionari, è stata estesamente investigata la problematica della diagnosi delle allergie alimentari ed è stata avviata l'analisi dei meccanismi alla base della associazione tra eterogeneità della malattia allergica, cause e clinica. Infine, sono stati affrontati gli aspetti terapeutici a livello di analisi dei meccanismi inter-ferenti con la flogosi allergica, valutando il ruolo dei diversi stimoli immunologici sull'attivazione di mastociti e basofili. I risultati ottenuti nel loro complesso consentiranno di migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica delle patologie allergiche.

Patologia connessa con l'invecchiamento

- **Epidemiologia dell'anziano**

Responsabile scientifico

Gino Farchi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel 1992 è iniziato lo studio ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) promosso e finanziato dal CNR. Esso ha arruolato una coorte di 5632 soggetti di età 65-84 anni appartenenti ad 8 comuni italiani di 8 regioni diverse. Lo studio si proponeva di studiare lo stato di salute dell'anziano in termini di prevalenza e incidenza delle patologie rilevanti quali quelle degli apparati cardiovascolare, osteoarticolare, respiratorio, digerente, dei tumori, del diabete, della disabilità, di patologie neurologiche (demenze, malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson), di patologie psichiatriche (disturbi psichici, depressione), di deficit sensoriali (vista, udito, dentizione), dell'incontinenza urinaria, della performance fisica e dell'autosufficienza. L'esame iniziale è stato eseguito nel 1992-93, un riesame

dei sopravvissuti è stato eseguito nel 1995-96. Nell'ambito del presente progetto è in corso un riesame della stessa popolazione al fine di misurare in questa coorte l'incidenza delle patologie già elencate e la mortalità a distanza di 9 anni dall'arruolamento.

Sicurezza e salubrità alimentare

- **Antiossidanti naturali e riflessi sulle malattie cronico-degenerative**

Responsabile scientifico

Marizio Minetti (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Il progetto si articola in due linee di ricerca:

- **Interazioni tra ossidanti della dieta e cardiomiopatie**

Responsabile scientifico

Elisabetta Sanzini (Laboratorio di Alimenti)

- **Biofenoli presenti nella dieta: effetti sul quadro lipoproteico e nella prevenzione delle dislipidemie**

Responsabile scientifico

Ettore Coni (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha come obiettivo l'analisi di alcuni antiossidanti in modelli *in vitro* rilevanti per l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari. È stato studiato l'effetto di biofenoli, caratteristici della dieta mediterranea (alfa- e gamma-tocoferolo, resveratrolo, oleuropeina, tirosolo, catechina, epicatechina, acido ascorbico e quercetina), sulla ossidazione, mediata da perossinitrito, della proteina LDL (low density lipoprotein). I risultati dimostrano che tutti gli antiossidanti ad eccezione di tirosolo, acido ascorbico e gamma-tocoferolo sono in grado di proteggere l'LDL dalla ossidazione. Il resveratrolo, inoltre, è in grado di aumentare il segnale di fosforilazione in tirosina in eritrociti trattati con perossinitrito. In queste cellule, elevati livelli di fosforilazione in tirosina sono associati ad un aumento della glicolisi, importante per il mantenimento dell'emoglobina in forma ridotta.

- **Criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario di contaminanti dell'acqua potabile e della dieta in popolazioni non omogenee per esposizione e vulnerabilità**

Responsabile scientifico

Giovanni Alfredo Zapponi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Intossicazioni alimentari correlate con l'utilizzo di farmaci in zootecnia: valutazione del rischio sanitario mediante studi epidemiologici, biochimico-clinici e farmaco-tossicologici**

Responsabile scientifico

Gianfranco Brambilla (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Il progetto si articola nella seguente unità operativa:

- **Farmacodinamica e farmacocinetica**

Responsabile scientifico

Alberto Loizzo (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

Le attività scientifiche intraprese nell'ambito del progetto si sono focalizzate sulla messa a punto degli opportuni metodi di indagine diagnostica.

In collaborazione con il Centro Anti-Veleni dell'Ospedale Niguarda di Milano, è stata messa a punto una scheda per sensibilizzare e agevolare la segnalazione di casi di intossicazione collettiva da farmaci adrenergico mimetici. Tale scheda è in corso di distribuzione presso alcuni centri pronto soccorso.

Presso la clinica Pediatrica III Ospedale S. Raffaele di Milano, si è recentemente costituito l'osservatorio epidemiologico regionale per quanto riguarda i disturbi endocrini in età pre-puberale. È in corso un

progetto pilota per rilevare la presenza di patologie riconducibili ad esposizione ormonale per via alimentare nella popolazione scolastica di Milano e Provincia.

L'Istituto, in collaborazione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Roma e l'Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Farmacia, ha messo a punto gli opportuni strumenti di indagine chimico-tossicologica per rilevare la presenza di farmaci beta agonisti e altri promotori di crescita impiegati illegalmente, in matrici biologiche animali e umane. I risultati sono in corso di trasferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali e alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale interessate, mediante specifici incontri di settore.

- **Nuovi sistemi di screening per il controllo dei contaminanti nei prodotti alimentari**

Responsabile scientifico

Rosa Draisci (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

- **Valutazione del rischio associato al consumo di alimenti contenenti sostanze tossiche**

Responsabile scientifico

Laura Toti (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si propone di valutare l'esposizione al rischio alimentare cui è sottoposta la popolazione italiana per una serie di sostanze tossiche che possono essere presenti negli alimenti. A tal fine sono state prese in considerazione varie categorie di sostanze: fattori antinutrizionali e componenti naturali degli alimenti, principi tossici che derivano dal metabolismo di microrganismi contaminanti quali muffe e alghe produttrici, rispettivamente, di micotossine e di biotossine algali. Sono stati inoltre valutati gli effetti sulla salute di sostanze chimiche aggiunte volontariamente agli alimenti quali gli additivi.

I dati forniti dalle varie fonti costituiranno la base per stimare la popolazione a rischio e intraprendere azioni miranti a porre maggiore attenzione ad alcune filiere produttive, ovvero a modificare quelle abitudini alimentari che possono costituire un rischio per la salute.

Sicurezza ambientale

- **Effetti biologici dei campi magnetici a bassa frequenza sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento embrionale. Effetti sanitari dei campi elettromagnetici a frequenze intermedie (300Hz-10MHz)**

Responsabile scientifico

Rodolfo Nello Lorenzini (Servizio Qualità e Sicurezza della Sperimentazione Animale)

Sintesi dell'attività svolta

Le cellule linfoblastoidi derivate sia da linee normali che geneticamente instabili, ad esempio anemia di Falconi e ataxia, sono state esposte ai campi magnetici a bassa frequenza. Questo studio ha dimostrato che l'esposizione ai campi magnetici aumenta la mortalità delle cellule normali ma non di quelle affette da sindromi; questa differenza riflette l'incapacità costitutiva delle cellule instabili ad attivare una risposta apoptotica in risposta al campo magnetico.

- **Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva**

Responsabile scientifico

Alberto Mantovani (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Il progetto si articola nelle seguenti unità operative:

- **Alterazioni dello sviluppo dell'apparato riproduttivo**

Responsabile scientifico

Alberto Mantovani (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

- **Valutazione dell'esposizione**
Responsabile scientifico
Alessandro Di Domenico (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)
- **Effetti dell'esposizione professionale e ambientale a xenobiotici interferenti con la funzionalità tiroidea: etilenbisditiocarbamati**
Responsabile scientifico
Antonella Olivieri (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito della valutazione e gestione del rischio riproduttivo da xenobiotici, l'Unione Europea e altri organismi internazionali (OECD, WHO) indicano come argomento prioritario l'incremento delle conoscenze sugli Endocrine Disrupting Chemicals (EDC). Gli EDC sono un eterogeneo gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale (identificato prevalentemente in studi sperimentali) di interferire con il funzionamento del sistema endocrino umano attraverso svariati meccanismi (recettore-mediati, metabolici, ecc.).

L'omeostasi degli steroidi sessuali e della tiroide sono i principali bersagli degli effetti degli EDC; è inoltre riconosciuto che le fasi biologiche più sensibili sono la riproduzione e lo sviluppo pre- e post-natale.

Tra gli EDC che interferiscono con gli steroidi sessuali i principali sono contaminanti alogenati persistenti (diossine, policlorobifenili), fitofarmaci e biocidi (es. clororganici e triazolici), sostanze di uso industriale (composti fenolici, ftalati).

Tra gli EDC tireostatici la priorità va attribuita ancora a fitofarmaci e biocidi (es. etilenebisditiocarbammati e tioallofanati) e inoltre a composti industriali (es. solventi).

Diversi fattori contribuiscono alla importanza attribuita agli EDC:

- l'insufficienza degli approcci tossicologici disponibili per una valutazione adeguata dei rischi riproduttivi;
- l'esposizione combinata a diverse classi di EDC attraverso l'ambiente e gli alimenti;
- la potenziale correlazione, suggerita da studi epidemiologici, fra esposizione ambientale e/o lavorativa a EDC e alterazioni della riproduzione umana, (infertilità, malformazioni dell'apparato riproduttivo, alterato rapporto fra i sessi). I meccanismi biologici alla base di queste patologie restano sconosciuti e tuttora manca un nesso univoco e chiaro tra effetti sanitari ed esposizione a specifici EDC che interferiscono con la omeostasi degli steroidi sessuali. Per quanto riguarda i tireostatici, la OECD ha sottolineato l'urgenza di un incremento di conoscenze per valutare un eventuale impatto sulla salute umana.

Il Progetto prevede nel 2001 e 2002 il proseguimento e l'ulteriore sviluppo delle seguenti attività:

- studi sperimentali sullo sviluppo endocrino e riproduttivo (in collaborazione con il laboratorio di Igiene Ambientale ISS, ENEA Casaccia e Università degli studi Tor Vergata): dati preliminari, di imminente pubblicazione in riviste peer-reviewed, indicano che due composti-modello colpiscono i rispettivi tessuti bersaglio con effetti a lungo termine in seguito ad esposizione prenatale nei roditori: in particolare l'insetticida clorurato Lindano disturba lo sviluppo del sistema riproduttivo con effetti simil-estrogenici, mentre il fungicida Tiofanato metile disturba la istogenesi della tiroide e dei surreni;
- studi epidemiologici (in collaborazione con Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ISS e Università degli studi "La Sapienza" di Roma; Università degli studi di Brescia e Università degli studi di Pisa); si sono osservate correlazioni significative fra subfertilità maschile e abortività precoce ed esposizione paterna a pesticidi; sono in corso studi sulle correlazioni fra esposizione occupazionale ad agenti tireostatici, livelli basali di iodio e disturbi della funzione tiroidea;
- studi su meccanismi d'azione (in collaborazione con IST-Sezione di Bologna): si sono caratterizzati gli effetti di diverse miscele di policloro bifenili sulla comunicazione intercellulare e proliferazione di linee cellulari responsive agli estrogeni (MCF-7).

- **Impatto sanitario dell'amianto: epidemiologia, fonti di esposizione e meccanismi patogenetici**

Responsabile scientifico

Pietro Comba (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

Per quanto concerne l'amianto, è proseguita l'attività del progetto, di durata triennale e iniziato nel 1999.

In questo ambito sono stati anche effettuati studi sul territorio, che hanno consentito di identificare sorgenti naturali di fibre inalabili pericolose in un'area siciliana (Biancavilla, CT) in cui era stata osservata l'insorgenza di patologia associabile a questo fattore di rischio.

Questo intervento ha consentito di trovare una soluzione adeguata ad un problema complesso, che aveva causato effetti di rilievo sulla popolazione esposta, identificandone le cause e proponendo una strategia di prevenzione, discussa e organizzata con i responsabili locali e oggi in atto.

- **Valutazione del rischio igienico-sanitario correlato alla diffusione di protozoi patogeni in acque destinate al consumo umano e in acque reflue**

Responsabile scientifico

Lucia Bonadonna (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Rafforzare la tutela dei soggetti deboli

- **Terapie non convenzionali**

Responsabile scientifico

Roberto Raschetti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Il progetto si articola in due unità operative:

- **Studi sperimentali in animali sull'attività e i meccanismi di azione della omeopatia**
Responsabile scientifico
Flavia Chiarotti (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)
- **Studio sperimentale degli effetti dell'agopuntura in modelli animali di patologie del Sistema Nervoso Centrale (SNC)**
Responsabile scientifico
Patrizia Popoli (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

La prevalenza d'uso delle terapie non convenzionali è in grande crescita nel mondo occidentale. È importante, quindi, definire le strategie per la valutazione dell'efficacia e del profilo di rischio di queste pratiche.

L'Istituto sta conducendo un progetto nazionale sulle terapie non convenzionali, i cui obiettivi principali sono:

- stimare la prevalenza d'uso delle terapie alternative più diffuse in Italia;
- identificare i principali problemi clinici trattati con terapie alternative;
- analizzare le modalità secondo cui l'informazione sulle terapie alternative viene fornita dai mezzi di comunicazione;
- stimare la prevalenza e il tipo di medicine alternative utilizzati in pazienti oncologici;
- descrivere il tipo, il luogo di origine, la tossicità e le indicazioni dei principali rimedi fitoterapici;
- raccogliere e analizzare la legislazione sulle erbe medicinali in Europa;
- condurre studi sperimentali sugli effetti dell'agopuntura sull'ischemia in animali;
- condurre un trial randomizzato controllato per valutare l'efficacia di un rimedio costituzionale in animali da reddito (ovini).

Trapianti d'organo

- **Studi per l'ottimizzazione della gestione di trapianti di organi e tessuti**

Responsabile scientifico

Aurelia Sargentini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Il progetto si articola in due unità operative:

- **Modelli organizzativi per la gestione delle attività di trapianto**
Responsabile scientifico
Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)
- **Indici di qualità delle strutture e dei prodotti delle banche di tessuto muscoloscheletrico finalizzati all'ottimizzazione del reperimento, trapianto e attecchimento**
Responsabile scientifico
Pietro Chistolini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Innovazione tecnologica e sistema informativo sanitario

- **Anagrafe della ricerca**

Responsabile scientifico

Susanna Conti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguita anche nel 2000 l'attività di progettazione e implementazione di sistemi informatici per l'immissione e l'organizzazione in una base di dati relazionale di proposte per progetti di ricerca, consultabile in rete. Nello specifico, sono stati realizzati i sistemi relativi a:

- prosecuzione 1999-2000 dei Progetti Triennali ISS;
- ricerca Corrente 2000 e 2001.

- **Stima dell'impatto relativo delle principali patologie nel determinare mortalità e invalidità, utilizzando al meglio i dati epidemiologici attualmente disponibili**

Responsabile scientifico

Sergio Mariotti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Questo progetto si collega a quello intrapreso fin dall'inizio degli anni '90 mediante un finanziamento congiunto della WHO e della Banca Mondiale e conclusosi con la pubblicazione di un rapporto strategico sulle opzioni da privilegiare nelle decisioni relative agli investimenti finanziari e tecnologici nel settore della ricerca in Sanità e del primo volume della serie "The Global Burden of Disease" (GBD), nel quale si valuta l'impatto delle più importanti patologie sui sistemi sanitari in tutto il mondo, nelle otto grandi aree in cui questo è stato suddiviso.

Questi studi usano come misura dell'impatto di una determinata patologia una unità chiamata DALY (Disability Adjusted Life Years: Anni di vita vissuti al netto della disabilità), la quale cumula a livello di popolazioni il peso, espresso in anni, della mortalità "precoce" (quella al disotto di un traguardo convenzionale raggiungibile da tutti qualora siano controllate le variabili di rischio) e delle conseguenze non fatali di patologie e incidenti. Caratteristica di questo tipo di misura è quella di non limitarsi nella valutazione dello stato di salute di una popolazione ai soli dati di mortalità, ma di prendere in considerazione anche la precedente storia patologica, particolarmente importante nel caso di malattie che danno un bassissimo contributo alla mortalità precoce, ma che costringono per molti anni il soggetto in condizioni di ridotta capacità fisica o mentale.

Nell'ambito del progetto, che si prefigge di valutare la fattibilità di uno studio "Italian Burden of Disease" con la partecipazione delle regioni Umbria, Marche, Toscana e Friuli-Venezia Giulia, ha già completato in breve tempo lo studio approfondito della componente di anni persi per mortalità

precoce, secondo le collaudate tecniche usate nello studio GBD e seguendo anche le più recenti varianti apportate dallo studio Australiano, particolarmente approfondito e documentato. Utilizzando le stesse scelte di dettaglio di ciascuno di questi due studi, al fine di ottenere risultati del tutto paragonabili, si sono ottenuti riscontri interessanti. Si sta procedendo alla valutazione delle componenti di disabilità. Ulteriori dettagli possono essere trovati all'indirizzo Web:
http://www.sanita.fvg.it/specializza/programmi/fr_burden.htm

Malattie genetiche rare

- **Malattie rare: registro nazionale e modelli di studio finalizzati al miglioramento delle modalità di prevenzione, eziopatogenesi, diagnosi e terapia**

Responsabile scientifico

Domenica Taruscio (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Progetto nazionale per la standardizzazione e la assicurazione di qualità dei test genetici**

Responsabile scientifico

Domenica Taruscio (Laboratorio di Ultrastrutture)

Il progetto si articola in due unità operative:

- **Unità operativa 1**

Responsabile scientifico

Domenica Taruscio (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Unità operativa 2**

Responsabile scientifico

Alfredo Cantafora (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

Oltre al coordinamento del Progetto nel suo complesso, l'Istituto è impegnato nella gestione dell'attività sperimentale (operativa dal 2000), svolgendo analisi, valutando metodiche, conservando e distribuendo campioni, elaborando i risultati ricevuti, perchè possano essere esaminati collegialmente e infine diffusi. Sono comunque già state investite gran parte delle risorse sia economiche che lavorative al fine di attivare quanto prima la fase sperimentale.

Organizzazione dell'assistenza

- **Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria**

Responsabile scientifico

Pier Luigi Morosini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Sulla base del manuale di accreditamento aggiornato secondo le indicazioni dell'Istituto sono in corso le visite di accreditamento volontario professionale tra pari nei seguenti campi:

- residenze per anziani non autosufficienti, comprese le RSA;
- servizio di cardiologia;
- servizio di nefrologia;
- servizio di diabetologia;
- programmi di assistenza domiciliare;
- programmi di assistenza palliativa;
- dipartimenti di emergenza.

Le visite verranno valutate mediante questionari per visitatori e visitati messi a punto dall'Istituto. In ogni campo di applicazione è prevista l'elaborazione di strumenti per verificare la riproducibilità del giudizio di soddisfazione dei requisiti. È in corso l'applicazione sistematica dello strumento validato

“Scala Romana” auto compilata sulla base dell’opinione degli utenti dei Servizi di Salute Mentale (ROS-SC) dell’Ospedale Pertini di Roma, dei DSM, della RME e RMB.

- **Variabilità nei servizi sanitari**

Responsabile scientifico

Pier Luigi Morosini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell’attività svolta

Sono iniziati gli studi sull’analisi della variabilità delle prestazioni sanitarie nei seguenti campi:

- variabilità nelle pratiche infermieristiche nelle terapie intensive e semintensive;
- variabilità nei tassi di interventi chirurgici elettivi;
- variabilità nell’uso dei farmaci e/o nella prescrizione di alcuni esami diagnostici e/o nell’invio ad alcuni specialisti;
- variabilità delle infezioni ospedaliere e/o nell’incidenza e nel trattamento delle piaghe da decubito;
- variabilità nelle prestazioni in situazioni di crisi psichiatrica;
- variabilità come risulta dal sistema informativo del servizio sanitario nazionale;
- variabilità del trattamento dell’ipertensione e/o dell’obesità;
- variabilità della sopravvivenza per tumori;
- variabilità delle complicanze da diabete;
- variabilità nei tassi di ricoveri elettivi.

È in corso l’elaborazione di linee guida per la definizione di profili di assistenza (percorsi diagnostico-terapeutici).

Progetti approvati negli anni 1993-1997, ancora operativi nel 2000

Si tratta dei primi progetti finanziati sul Fondo sanitario nazionale che prevedono azioni coordinate di intervento e di ricerca protrattesi negli anni a seguito di ripetuti finanziamenti.

I progetti, predisposti dai ricercatori, sono stati sottoposti alla valutazione del Consiglio dei Direttori di Laboratorio, di referees esterni e del Comitato Scientifico.

Questa procedura, adottata tra il 1993 e il 1997, per i fondi resi disponibili per ogni anno finanziario dal Ministro della Sanità, ha reso anche possibile un rifinanziamento su più anni di alcuni progetti e l’utilizzazione, per taluni, dei fondi per *call for proposals* su base nazionale; per tutti gli altri, invece, è stata adottata la modalità *azione coordinata*.

Il rifinanziamento ha fatto sì che alcuni progetti, avviati nel 1993, saranno completi nel 2001.

Questi progetti hanno visto la partecipazione di ben 775 gruppi esterni.

Per ciascun progetto è riportato il titolo e l’indicazione dei responsabili scientifici unitamente ad una sintesi dell’attività svolta nel 2000. Si riporta inoltre l’articolazione delle linee di ricerca e delle unità operative di cui siano responsabili ricercatori dell’Istituto.

- **Citochine e farmaci emergenti per la modificazione delle risposte biologiche: sviluppo delle modalità e delle strategie di uso clinico**

Responsabile scientifico

Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

Il progetto si articola in sei unità operative:

- **Studio del ruolo delle interazioni citochine/chemochine in modelli di monoliti/macrofagi e cellule dendritiche**
Responsabile scientifico
Sandra Gessani (Laboratorio di Virologia)
- **Studi sulla regolazione dell’espressione di citochine nel macrofago**
Responsabile scientifico
Patrizia Puddu (Laboratorio di Immunologia)