ATTI PARLAMENTARI

XIV LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XXIX
n. 1

RELAZIONE

CONCERNENTE I RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ NELL'ESERCIZIO FINANZIARIO 2000 E IL PROGRAMMA PER L'ESERCIZIO FINANZIARIO 2002

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

Presentata dal Ministro della salute

(SIRCHIA)

Trasmessa alla Presidenza il 22 novembre 2002

TIPOGRAFIA DEL SENATO (200)

PAGINA BIANCA

INDICE

ATTIVITÀ TECNICO-AMMINISTRATIVA

Introduzione . . . . . *Pag.* 7
Risorse umane . . . . . » 7
Finanziamenti . . . . . » 8
Relazioni con amministrazioni pubbliche e altri enti di ricerca nazionali e internazionali . . . . . » 9
Attività internazionale di ricerca, indagine e formazione . . . . . » 9
La Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana . . . . . » 13
Attività culturale e didattica . . . . . » 13
Infrastrutture per le attività di ricerca e controllo . . . . . » 15
Attività di informazione e di ricerca bibliografica . . . . . » 15
Attività editoriale e di comunicazione istituzionale . . . . . » 16
Sviluppo di sistemi informativi . . . . . » 17

ATTIVITÀ DI RICERCA

PROGETTI DI RICERCA DELL'ISTITUTO . . . . . » 21

Area 1 - Farmaci . . . . . » 21
Area 2 - Tecnologie biomediche . . . . . » 27
Area 3 - Disturbi mentali e neurologici . . . . . » 29
Area 4 - Tumori . . . . . » 33
Area 5 - Malatie infettive e parassitarie . . . . . » 38
Area 6 - Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari . . . . . » 48
Area 7 - Genetica umana . . . . . » 51
Area 8 - Sangue . . . . . » 53
Area 9 - Salute della popolazione e servizi sanitari . . . . . » 58
Area 10 - Salute e ambiente . . . . . » 61
Area 11 - Radiazione . . . . . » 71
Area 12 - Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria . . . . . » 73
Area 13 - Garanzia della qualità . . . . . » 80
Area 14 - Valorizzazione delle risorse tecniche . . . . . » 81

ATTIVITÀ SCIENTIFICA DI RICERCA E DI SERVIZIO . . . . . » 83

Osservatorio fumo, alcol e dorga . . . . . » 83
Progetto speciale di creazione della scuola nazionale di sanità pubblica . . . . . » 83
Programma per i percorsi diagnostico-terapeutici . . . . . » 84
Registro nazionale della malattie rare . . . . . » 84
Sistema per l'assicurazione della qualità . . . . . » 85
Sistema informativo per l'individuazione di descrittori dell'attività tecnico-scientifica dell'Istituto superiore di sanità . . . . . » 85

PROGETTI FINALIZZATI SUL FONDO SANITARIO NAZIONALE . . . . . » 86

Attività di ricerca finalizata . . . . . » 86
Progetti approvati nel 2000 . . . . . » 86
Progetti approvati negli anni 1998 e 1999, operativi nel 2000 . . . . . » 88
Progetti approvati negli anni 1993-1997, ancora operativi nel 2000 . . . . . » 112

Attività di ricerca corrente . . . . . » 122
Progetti approvati nel 2000 . . . . . » 122
Progetti approvati nel 1999 . . . . . » 125

PROGETTI DEL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCA SULL'AIDS . . . . . » 128

Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziali . . . . . » 128
Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV . . . . . » 130

Patogenesi e immunità mirate alla individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale . . . . . *Pag.* 138
Infezioni opportunistiche e tubercolosi . . . . . » 142
Sviluppo di un vaccino contro HIV-AIDS . . . . . » 144
Progetto di ricerca di lotta all'HIV-AIDS in Uganda . . . . . » 145
Trasmissione materno-fetale e altri studi clinici sull'infezione da HIV - studio PETRA . . . . . » 146

PROGETTI DI INTERVENTO PER LA LOTTA ALLA DROGA . . . . . » 147

Monitoraggio droghe sintetiche e *risk assessment*: proposta di un riferimento centrale con specifiche competenze di ricerva integrata a supporto delle amministrazioni e del territorio . . . » 147
Progetto nazionale per la formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso di sostanze psicotrope tra i giovani . . . . . » 147
Realizzazione di un sistema pilota di monitoraggio analitico e osservazione sulle droghe sintetiche, le loro caratteristiche, le modalità di consumo, l'impatto sui servizi sanitari e sociali, le conseguenze sulla salute e sulla sicurezza . . . . . » 147

PROGETTI EFFETTUATI SU BASE DI CONVENZIONE . . . . . » 148

Amministrazioni centrali . . . . . » 148
Enti e istituzioni . . . . . » 155
Università . . . . . » 163
Unità sanitarie locali e altre istituzioni sanitarie . . . . . » 164
Enti territoriali . . . . . » 170
Enti stranieri . . . . . » 173
Organizzazioni internazionali . . . . . » 173

PROGETTI NON COPERTI DA FINANZIAMENTI . . . . . » 180

ATTIVITÀ DI PREVENZIONE, CONTROLLO, SORVEGLIANZA E CONSULENZA

Introduzione . . . . . » 189
Controlli, pareri, certificazioni e ispezioni . . . . . » 190
Controllo e attività di consulenza sui farmaci . . . . . » 191
Attività di prelievo e trapianto di organi . . . . . » 192
Nuove strategie vaccinali . . . . . » 193
Patologie infettive . . . . . » 194
Sistema di sorveglianza clinico-epidemiologica e virologica dell'influenza . . . . . » 195
Casi di AIDS notificati in Italia . . . . . » 197
Il telefono verde AIDS . . . . . » 199
Malattie parassitarie . . . . . » 201
Soveglianza della legionellosi . . . . . » 203
Radiazioni ionizzanti . . . . . » 205
Radiazioni non ionizzanti . . . . . » 207

PROGRAMMA DI ATTIVITÀ PER IL 2002

Introduzione . . . . . » 211
Attività di ricerca . . . . . » 212
Progetti di ricerca su fondi intramurali . . . . . » 213
Progetti di ricerca finanziati sul Fondo sanitario nazionale (decreto legislativo n. 502 del 19992, articolo 12) . . . . . » 221
Programmi speciali . . . . . » 226
Registri nazionali epidemiologici . . . . . » 228
Attività di ricerca e servizio . . . . . » 228
Attività di prevenzione e controllo . . . . . » 229
Ristrutturazione della sede dell'Istituto superiore della sanità . . . . . » 237

PUBBLICAZIONI 2000 . . . . . » 241

INDICE DEGLI AUTORI DELLE PUBBLICAZIONI . . . . . » 305

Attività tecnico-amministrativa

PAGINA BIANCA

INTRODUZIONE

Con l'adozione del DL.vo 29 ottobre 1999 n. 419 sul riordino degli enti pubblici nazionali che ha gettato le basi per una revisione statutaria dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel 2000 si è inaugurata per l'Ente una delicata fase di riordino del proprio assetto istituzionale in vista dell'emanazione di un nuovo Regolamento di organizzazione.

Nella prospettiva di attuare una generale volontà di razionalizzazione e di coordinamento tra tutte le istituzioni italiane che svolgono attività di ricerca, l'Istituto ha mantenuto un impegno costante nell'espletamento delle proprie funzioni istituzionali di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in tutto il variegato settore della sanità pubblica.

Fra i numerosi compiti scientifici e di servizio in la cui missione dell'Ente si articola, quello della promozione di un'adeguata, corretta e imparziale informazione sui vari aspetti di largo e immediato impatto per la pubblica opinione e per gli operatori sanitari deve avere un ruolo essenziale.

La promozione dell'imponente e qualificato complesso di attività svolte dall'Istituto deve trovare adeguate tribune illustrative, non certo per autocompiacimento ma per la consapevolezza che le informazioni trasmesse all'esterno hanno qualità e spessore scientifico unitamente ad un marchio d'imparzialità, non più così ovvio per molti, oggi che le grandi conquiste scientifiche e tecnologiche presagiscono applicazioni di straordinario impatto per la salute e con grandi riflessi di natura etica.

Nello svolgimento delle sue articolate attività, l'Istituto ha operato in adesione al principio del massimo raccordo con tutti i soggetti del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), mettendo a frutto la propria competenza scientifica in tutti gli interventi finalizzati alla tutela della salute della collettività.

A partire dal mese di marzo 2000 ha avuto ufficialmente inizio l'attività del Centro Nazionale Trapianti, istituito presso l'Istituto con Decreto del Ministro della Sanità del 24 febbraio 2000, in applicazione della Legge 1° aprile 1999, n. 91 (art. 8). Il Centro è l'organismo tecnico di coordinamento di tutte le attività di prelievo e trapianto di organi in Italia e nel suo ruolo di gestione del sistema trapianti realizza l'aspirazione ad un miglioramento organizzativo del sistema sanitario in termini di trasparenza e di informazione per i cittadini.

Con DM 24 aprile 2000 è stato istituito e attivato il Registro nazionale delle malattie rare, allo scopo di ottenere informazioni accurate sulla epidemiologia di queste patologie.

L'Istituto ha inoltre proseguito le attività di collaborazione internazionale con i centri WHO (World Health Organization) della Regione Europea e con molti Paesi extraeuropei rinnovando la centralità dell'Ente come polo di riferimento internazionale per le attività di ricerca, sorveglianza e controllo per la tutela della salute pubblica.

Sul versante della gestione amministrativa, particolare rilievo ha assunto nel 2000 l'attività regolatoria attuativa in materia di tutela delle persone e di altri soggetti riguardo al trattamento dei dati personali, di cui alla Legge 31 dicembre 1996, n. 675 (cosiddetta Legge sulla privacy) e successive modificazioni e integrazioni.

Tale attività si è concentrata su due aspetti. Il primo concerne la predisposizione di un regolamento, cui l'Istituto sta partecipando, che avrà ad oggetto, oltre alle categorie di dati sensibili per i quali è stata effettuata una preventiva ricognizione, anche le informative semplificate che i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta dovranno consegnare ai pazienti ai fini del consenso al trattamento dei dati sanitari. Il secondo aspetto riguarda l'applicazione delle misure minime di sicurezza previste dal DPR n. 318 del 28 luglio 1999.

RISORSE UMANE

Le assunzioni di nuovo personale sono state disciplinate, per l'anno 2000, dalla Legge 23 dicembre 1999, n. 448, concernente disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2000).

L'art. 20 della succitata legge ha richiamato l'art. 39 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449 (legge finanziaria 1998), così come modificato dall'art. 22, comma 1 della Legge n. 448/1998 (legge finanziaria 1999) e, fermi restando i commi 1 e 19 del citato art. 39, ha sostanzialmente ribadito per l'Istituto quanto

già stabilito negli anni precedenti, vale a dire la possibilità di bandire concorsi pubblici anche se non a copertura di tutti i posti vacanti in organico.

Nella Tabella 1 vengono riportati i dati relativi al personale nel periodo compreso tra il 1996 e il 2000, secondo le qualifiche professionali previste dal DPR n. 171 del 12 febbraio 1991 e con la dotazione organica di cui al DM 27 giugno 1992. Persiste la carenza di organico dell'Istituto anche a fronte di nuove assunzioni che nell'anno 2000 hanno incrementato, rispetto al 1999, la dotazione di posizioni apicali (dirigenti di ricerca e dirigenti amministrativi) e, più sensibilmente, le unità di personale appartenenti al ruolo dei ricercatori.

Tabella 1. Personale di ruolo nel periodo 1996-2000

Personale	Dotazione organica	1996	1997	1998	1999	2000
Dirigenti di ricerca	121	100	97	99	102	112
Primi ricercatori	246	151	197	200	194	185
Ricercatori	246	142	111	112	128	169
Dirigenti tecnologi	10	3	3	4	5	5
Primi tecnologi	20	3	6	6	6	10
Tecnologi	20	6	11	10	11	14
Dirigenti amministrativi	17	12	12	10	11	13
Funzionari amministrativi	88	76	71	65	75	71
Collaboratori tecnici	562	325	316	320	314	324
Collaboratori di amministrazione	123	100	94	93	90	91
Operatori tecnici	267	456	435	419	407	392
Ausiliari tecnici	26	10	10	9	9	12
Consulenti professionali	-	3	3	3	3	3
Assistenti tecnici	-	1	1	1	1	1
Totale	1.746	1.388	1.367	1.351	1.356	1.402

Per sopperire, almeno parzialmente, alle carenze di organico, l'Istituto continua ad avvalersi del contributo di personale esterno che usufruisce di contratti temporanei di collaborazione e di borse di studio, ovvero di ospiti (diplomandi, laureandi e laureati) cui l'Istituto consente di acquisire un'esperienza tecnico-scientifica o di approfondire temi di ricerca a fini di studio (Tabella 2). In particolare, si riscontra per il 2000 un sensibile incremento nel numero dei contrattisti, in relazione ad un progressivo ampliarsi delle attività istituzionali.

Tabella 2. Personale contrattista, borsista e ospite nel periodo 1996-2000

Personale	1996	1997	1998	1999	2000
Contrattisti	593	514	573	509	749
Borsisti	27	62	73	22	17
Ospiti	267	310	232	205	238
Totale	887	886	878	736	1.004

FINANZIAMENTI

In Tabella 3 sono riportati i dati relativi ai fondi assegnati, divisi per capitoli, ai finanziamenti da altri enti e alle entrate derivanti dai servizi a pagamento in base a quanto prescritto dalla normativa.

Tabella 3. Fondi assegnati e consuntivo delle entrate (in milioni di lire) nel periodo 1996-2000

Gestione di competenza	1996	1997	1998	1999	2000
Acquisto di beni e servizi	50.000	38.081	39.748	36.666	68.520
Spese per il personale	111.550	106.156	129.945	120.908	153.637
Spese per la ricerca scientifica	37.100	15.147	31.336	58.970*	44.272
Progetto di ricerca terapia dei tumori	4.000	4.000			8.000**
AIDS	47.000	44.000	45.000		49.000
Totale	249.650	207.384	246.029	216.544	323.429
Finanziamenti da altri enti					
Consiglio Nazionale delle Ricerche	1.580	317	1.055	226	616
Ministero Affari Esteri	1.101	2.200	1.500	961	335
Altri enti pubblici e locali	2.778	1.255	454	2.918	2.764
Altre amministrazioni centrali	2.666	3.755	378	2.928	2.765
Finanziamenti dall'estero	5.146	3.289	3.283	2.623	3.712
Totale	13.271	10.816	6.670	9.656	10.192
Controlli e altri servizi prestati	3.700	4.455	5.995	5.000	15.850
Totale complessivo	266.621	222.655	258.694	231.200	349.471

** Include 40.908 per la sperimentazione clinica del Multitrattamento Di Bella (MDB) di cui al DL 17 febbraio 1998, n. 23*
*** Stanziamento nell'ambito del programma di cooperazione Italia-USA sulla terapia dei tumori per il triennio 1999-2001*

RELAZIONI CON AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE E ALTRI ENTI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Continua ad avere particolare rilievo l'attività svolta in collaborazione con altri enti di ricerca, in particolare con il CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) a livello nazionale, con l'Unione Europea (UE) in ambito europeo e con la WHO a livello internazionale. In Tabella 4 viene riportato il numero delle convenzioni poste in atto nell'ultimo quinquennio. A partire dal 1997 il numero degli accordi stipulati rivela un andamento oscillatorio in corrispondenza della diversa entità dei finanziamenti da parte degli enti erogatori.

Tabella 4. Convenzioni stipulate dall'Istituto nel periodo 1996-2000

Enti	1996	1997	1998	1999	2000
CNR	112	18	21	7	7
UE	50	14	13	7	20
WHO	17	4	7	4	1
Altri	106	49	59	62	82
Totale	285	85	100	80	110

ATTIVITÀ INTERNAZIONALE DI RICERCA, INDAGINE E FORMAZIONE

L'Istituto mantiene attiva la propria presenza e propositività in programmi scientifici di cooperazione internazionale, alimentando lo scambio di esperienze con gruppi di ricercatori operanti in settori di interesse specifico.

Per quanto riguarda le attività svolte in programmi a finanziamento europeo, in Russia è proseguito il progetto di collaborazione alla riforma sanitaria, sono state effettuate diverse missioni finalizzate alla pianificazione strategica dei servizi sanitari ed è stato realizzato un sistema informativo gestionale su base geografica.

Alcune attività sono state svolte nell'ambito di convenzioni in atto con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) - Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS) in Paesi dell'Africa australe e in Medio Oriente.

In Sudafrica il programma è finalizzato a realizzare un sistema informativo e di gestione sanitaria a livello nazionale e a mettere a punto nella provincia del Gauteng un modello di sistema informativo per una gestione efficiente ed equa dell'offerta sanitaria.

Nello Zimbabwe è in costruzione un centro formativo permanente che realizzerà un corso Master in Gestione sanitaria diretto a personale sanitario di distretto utilizzabile nel quadro del processo di decentramento in corso nel Paese, con la finalità di migliorare l'equità, l'efficienza e l'efficacia dell'SSN.

In Uganda sono proseguiti i lavori del progetto di supporto alla riforma dell'ordinamento degli studi post-laurea e di specializzazione in sanità pubblica presso entrambe le università locali di Makerere e Mbarara. Inoltre, è stato svolto uno studio di fattibilità per lo sviluppo di un sistema informatico per la gestione del dato sanitario nei tre differenti livelli (sottodistrettuale, distrettuale e centrale) del servizio sanitario nazionale.

In Medio Oriente si sono protratti i lavori del programma di supporto tecnico-scientifico alla funzione di "Shepherd" della sanità pubblica nell'ambito del processo di pace arabo-israeliano. Il programma è finalizzato al potenziamento della capacità di proposta e intervento italiano nel campo della sanità pubblica.

Sono stati attivati contatti con il Ministero della Sanità cinese ed è stato disegnato un programma di sviluppo istituzionale a supporto del processo di riforma in atto nel Paese. Il programma di *capacity building*, la cui convenzione è in corso di stipula con il MAE, prevede anche una componente periferica di supporto al sistema dell'emergenza, per cui si prevede la realizzazione in Cina di una Conferenza internazionale sui servizi di emergenza.

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione Italia-Cina relativo all'area biomedica, l'Istituto ha organizzato e gestito, come già nel 1999, lo svolgimento delle giornate italo-cinesi. Attraverso un finanziamento del MAE, si è inoltre realizzata la valutazione delle attività e delle politiche di pronto soccorso ed emergenza medica territoriale in tre aree urbane cinesi, in collaborazione con la locale Accademia di medicina preventiva.

In collaborazione con la WHO, nell'ambito del programma PHARPE-2 di supporto alla riforma dell'amministrazione sanitaria in Eritrea, si sono svolte missioni per lo sviluppo e l'organizzazione delle risorse umane.

Oltre le relazioni internazionali che l'Istituto mantiene tramite la Segreteria per le Attività Culturali, presso l'Istituto sono operanti alcuni Centri di collaborazione della WHO e di altri organismi internazionali.

Si riportano di seguito alcuni dei risultati più significativi acquisiti nel 2000 nell'ambito di tali accordi:

- **WHO Collaborating Centre for Communicable Diseases Surveillance**
  (Centro di collaborazione per la sorveglianza delle malattie infettive)
  Responsabile: Donato Greco (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Il Centro ha visto aumentare i propri impegni soprattutto nell'area dell'Est europeo e nei Balcani, in stretta collaborazione con l'ufficio europeo della WHO.

- **WHO Collaborating Centre for Human Resources and Educational Technology Development for the Control of Tropical Diseases**
  (Centro di collaborazione WHO per lo sviluppo di risorse umane e di tecnologie didattiche per il controllo delle malattie tropicali)
  Responsabile: Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

  Il Centro ha svolto una importante attività di formazione e di ricerca sull'epidemiologia ed il controllo della malaria in zone del continente africano e in Paesi dell'Asia centrale. Il programma annuale è stato finanziato dall'iniziativa della WHO/HQ "Roll Back Malaria".

- **WHO Collaborating Centre for Problem-based Learning in Health Professions Education**
  (Centro di collaborazione WHO per l'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie)
  Responsabile: Giuliano D'Agnolo (Laboratorio di Biologia Cellulare)

L'attività di promozione di questo approccio metodologico nel campo della formazione sanitaria si è sviluppata nel corso degli ultimi cinque anni. Questa metodologia infatti è stata adottata con successo, già dall'anno 1996, nelle attività di formazione continua di diverse aziende sanitarie italiane con il supporto tecnico di personale dell'Istituto. Al modulo, suddiviso in due corsi rispettivamente dedicati al ciclo progettuale e ai metodi didattici, hanno partecipato circa 24 responsabili di attività formative di aziende sanitarie provenienti da quasi tutte le regioni d'Italia.

- **WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Arboviruses and Viral Hemorrhagic Fevers**
  (Centro di collaborazione WHO per riferimento e ricerca sugli arbovirus e sulle febbri emorragiche virali)
  Responsabile: Loredana Nicoletti (Laboratorio di Virologia)

  Nell'ambito delle attività del Centro sono state condotte le seguenti indagini:

  - Accertamenti sanitari sul personale italiano della Missione di "Peace keeping" a Timor Est
    Durante la missione di pace del contingente italiano si è verificata a Timor Est una epidemia di virus Dengue. Poiché il rischio di sviluppare una febbre emorragica a seguito di una seconda infezione avrebbe potuto limitare le possibilità di reimpiego del personale in altre aree endemiche, tutto il contingente, al rientro in Italia, è stato sottoposto ad indagine sierologica nei confronti dei virus Dengue 1, 2, 3, 4. Su 634 soggetti (Aeronautica 91, Marina 270, Esercito 235 asintomatici + 38 con sintomatologia compatibile) 30 sono risultati positivi per Dengue 1, 25 per Dengue 2, 4 per Dengue 4; infine in 8 soggetti non è stato possibile determinare il sierotipo Dengue, poiché reagivano ad alto titolo contro Dengue 1 e 2. Indagini analoghe sono state svolte su pazienti (in maggioranza turisti) rientrati da zone endemiche e ricoverati presso strutture ospedaliere italiane.
  - Valutazione del coinvolgimento umano durante l'epidemia di encefalomielite equina da virus West Nile
    Nell'autunno 1998 si verificò in Toscana un'epidemia di encefalomielite equina causata da virus West Nile. Per accertare se ci fosse stato un coinvolgimento dell'uomo è stata eseguita un'indagine sieroepidemiologica su soggetti a rischio (soggetti che per motivi di lavoro, di residenza o di diporto gravitavano nelle vicinanze degli allevamenti nei quali si erano manifestati i casi equini). Su più di un centinaio di sieri saggiati, 4 sono stati trovati positivi per gli anticorpi di classe IgG. L'indagine epidemiologica sui soggetti risultati positivi ha permesso di accertare che, durante il periodo dell'epidemia equina, avevano accusato sintomi seppur lievi di un coinvolgimento neurologico, in particolare parestesia degli arti superiori. Uno di essi era stato ricoverato e dimesso con diagnosi di rosolia, un altro con diagnosi di virosi. Tuttavia la sorveglianza dei casi acuti di malattia neurologica (meningiti e meningoencefaliti) verificatesi nelle aree interessate nel periodo giugno-ottobre 2000 non ha evidenziato casi di infezione da virus West Nile.

- **WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Poliomyelitis**
  (Centro di collaborazione WHO per riferimento e ricerca sulla poliomielite)
  Responsabile: Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

  L'attività del Centro ha riguardato due ambiti di intervento:

  - Sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Albania, Kosovo, Bosnia e Malta
    È proseguita l'attività di collaborazione con l'Albania, Kosovo, Bosnia e Malta riguardante la sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute (AFP) ai fini dell'accertamento delle condizioni di eradicazione della poliomielite e dell'assenza di circolazione residua di poliovirus selvaggi in questi Paesi.
    Sono state effettuate le indagini virologiche (isolamenti e caratterizzazione di poliovirus ed altri enterovirus e le determinazioni della risposta anticorpale, IgG ed IgM, verso i poliovirus) sui casi di AFP notificati in questi Paesi nel 1999. Sono stati complessivamente segnalati 22 casi: 10 dall'Albania, 5 dal Kosovo, 4 dalla Bosnia e 3 da Malta. Non ci sono stati casi di poliomielite. Sono stati isolati solo occasionalmente poliovirus vaccino-simili e non selvaggi e diversi enterovirus, quali Echo e Coxsackievirus.

- Sorveglianza delle Paralisi Flaccide Acute in Italia
  Seguendo le linee guida della WHO, è proseguita l'attività di sorveglianza delle AFP in Italia, in collaborazione con 20 centri di referenza regionali (Istituti di igiene universitari o Aziende sanitarie locali).
  L'obiettivo è quello della verifica dell'assenza di poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi. I centri regionali di referenza hanno svolto le indagini epidemiologiche sui casi di AFP notificati dagli ospedali della rete di sorveglianza ed hanno provveduto alla raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati al laboratorio del centro per le indagini virologiche. Sei centri regionali hanno effettuato anche le prime indagini di laboratorio (isolamento e tipizzazione) di poliovirus ed altri enterovirus.
  Nel 2000 sono stati segnalati 51 casi di AFP non polio (32 maschi e 19 femmine) in soggetti di età inferiore a 15 anni, con un'incidenza pari a 0,59 su 100.000, e un caso di poliomielite vaccino associata in un soggetto immunodeficiente vaccinato nel 1999 con vaccino attenuato di Sabin. I 51 casi (non polio AFP) sono stati così diagnosticati: 10 Guillain Barré, 13 poliradiculoneuriti, 2 mieliti trasverse, 3 encefalomieliti, 5 paraparesi flaccide, 1 paraparesi traumatica, 17 AFP "non ulteriormente caratterizzata".
  Dal soggetto con poliomielite è stato isolato un poliovirus di tipo 2 caratterizzato come Sabin-like estremamente mutato. Il sequenziamento dell'intero genoma ha permesso di evidenziare 40 mutazioni (0,54% rispetto al virus Sabin di referenza) correlabili con una lunga permanenza e replicazione del virus nell'intestino del soggetto e la riacquisizione della neurovirulenza.
  Da quattro casi di AFP non polio sono stati isolati poliovirus tipo 1, 2 e 3 tutti caratterizzati come Sabin-like. Per questi casi è stata comunque esclusa un'associazione eziologica tra isolamento virale e sintomatologia paralitica, essendo infatti la paralisi regredita prima dei 60 giorni richiesti.
  Sui sieri, pervenuti dalla maggior parte dei pazienti notificati, è stata effettuata la ricerca degli anticorpi antipolio o verso altri enterovirus, in particolare Coxsackie A e B ed Echo. Quasi tutti i campioni di siero presentavano alti titoli anticorpali verso i tre sierotipi di poliovirus, confermando l'efficacia dei programmi di vaccinazione nel nostro Paese.
  Sono stati segnalati anche 21 soggetti con paralisi flaccida (prevalentemente affetti da sindrome di Guillain-Barré) nella popolazione di età superiore a 15 anni. I tentativi di isolamento dai campioni di feci in questi soggetti hanno avuto esito negativo.

- **WHO/FAO Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health**
  (Centro di collaborazione WHO per la ricerca e formazione in sanità pubblica veterinaria)
  Responsabile: Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

  Il Centro ha proseguito gli interventi soprattutto nei Paesi del Mediterraneo, particolarmente nel campo della sorveglianza delle zoonosi e di altre malattie connesse con le attività zootecniche.

- **WHO Collaborating Centre for Streptococci and Streptococcal Infections**
  (Centro di collaborazione WHO per gli streptococchi e le infezioni da streptococco)
  Responsabile: Graziella Orefici (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  L'attività svolta è stata prevalentemente mirata a *S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae*. Per quanto riguarda *S. pyogenes* è stata studiata la suscettibilità ai macrolidi di ceppi da faringotonsillite e da infezioni invasive. Il 18% dei ceppi è risultato resistente non solo a eritromicina ma anche a clindamicina. Questo dato è di particolare rilievo dal momento che clindamicina è l'antibiotico di elezione per il trattamento delle infezioni invasive gravi da questo microrganismo.
  Il Centro ha effettuato la tipizzazione di circa 80 ceppi di pneumococco isolati da casi di meningite: circa l'80 % dei ceppi appartenevano ai sierogruppi 14, 23, 6, 3, 9, 8, 1. L'80 % dei ceppi isolati da bambini di età inferiore a 5 anni era compresa fra i sierotipi presenti nel nuovo vaccino antipneumococcico glicoconiugato.
  Inoltre, presso il WHO Collaborating Centre di Atlanta (USA) sono stati condotti studi di nuove metodiche di tipizzazione molecolare ed è stato visitato il WHO Collaborating Centre di Colindale (UK) per un aggiornamento sui metodi di tipizzazione sierologica di *S. pyogenes*.

- **International Trichinella Reference Centre (ITRC) dell'International Commission on Trichinellosis (ICT) e dell'Office International des Epizooties (OIE)**
  (Centro internazionale ICT/OIE di referenza per la *Trichinella*)
  Responsabile: Edoardo Pozio (Laboratorio di Parassitologia)

  È proseguita l'attività di questo Centro, l'unico a livello mondiale che effettua l'identificazione dei ceppi di *Trichinella*. Sono stati identificati 3 ceppi dall'Alaska (*Trichinella T6* e *T. nativa*), 1 ceppo dall'Arizona (*T. spiralis*), 1 dal New Mexico (*T. murrelli*), 9 dal Texas (*T. murrelli*), 60 dalla Polonia (*T. spiralis* e *T. britovi*), 1 dalla Repubblica Ceca (*T. spiralis*), 3 dal Giappone (*T. nativa*), 11 dalla Spagna (*T. spiralis* e *T. britovi*), 3 dall'Italia (*T. britovi*) e 45 dalla Russia (*T. nativa*).

- **International Leishmania Reference Centre**
  Responsabile: Marina Gramiccia (Laboratorio di Parassitologia)

  È proseguita l'attività del Centro sia a livello nazionale che internazionale, con particolare riferimento alle aree del vecchio mondo. Sono stati ricevuti 119 ceppi di *Leishmania* da collaborazioni internazionali e sono stati identificati 131 ceppi di *Leishmania* come appartenenti a: *L. infantum* (108), *L. tropica* (18), *L. major* (2), *L. donovani* (1), e *L. b. panamensis* (2). Mediante diagnosi parassitologica *in vitro* sono stati ottenuti 51 isolati di *Leishmania*. È stata segnalata per la prima volta *L. donovani* in Turchia.

LA FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

La Segreteria Tecnica della Farmacopea Ufficiale (STFU) costituisce la struttura operativa tecnico-scientifica che permette all'Istituto Superiore di Sanità lo svolgimento e l'attuazione di attività internazionali e nazionali connesse con l'elaborazione e la pubblicazione della Farmacopea Europea, in seno al Consiglio d'Europa, e della Farmacopea Ufficiale (FU) della Repubblica Italiana con il relativo Formulario Nazionale.

Nell'ambito delle attività inerenti alla Farmacopea Europea, la STFU rappresenta il punto di riferimento nazionale ed è l'unica struttura nazionale ufficialmente in contatto con il Direttorato europeo per la qualità dei medicinali che ha sede a Strasburgo e la cui Divisione I costituisce il Segretariato Tecnico della Commissione della Farmacopea Europea. L'adesione dell'Italia alla Convenzione per la elaborazione di una Farmacopea Europea richiede infatti la presenza di un punto di riferimento nazionale, la STFU, in quotidiana interazione con il Segretariato europeo e con i segretariati delle farmacopee degli altri Stati firmatari della Convenzione stessa.

È compito della Segreteria sollecitare la formulazione di commenti e pareri sui testi europei in fase di preparazione e pubblicati sulla rivista "Pharmeuropa", organo ufficiale di stampa del Segretariato europeo. I commenti formulati nel 2000, valutati in ambito STFU e trasmessi a Strasburgo sono stati 31.

L'anno 2000 ha visto anche la STFU impegnata nell'organizzazione della riunione dei segretari delle Autorità nazionali di farmacopea, tenutasi ad Erice il 14-16 febbraio 2000, presso il Centro Ettore Majorana.

Quanto all'attività connessa con la FU, l'anno 2000 è stato caratterizzato dalla revisione del Formulario Nazionale il cui contenuto costituirà parte integrante della prossima XI edizione della FU.

Di particolare rilievo è stato il lavoro connesso con la definizione delle nuove Norme di buona preparazione in farmacia, anche in vista delle complesse problematiche connesse con la crescente attività preparatoria delle farmacie sia ospedaliere che private.

ATTIVITÀ CULTURALE E DIDATTICA

Attività culturale

La diffusione della cultura scientifica in tema di sanità pubblica si è attuata attraverso una nutrita rassegna di manifestazioni congressuali.

Nell'anno 2000 su un numero complessivo di 119 congressi, tutti realizzati con il supporto organizzativo dell'Istituto, 89 sono stati curati esclusivamente dall'Istituto, mentre per 30 ci si è avvalsi dell'apporto congiunto di altre istituzioni.

Per quanto concerne le manifestazioni organizzate esclusivamente dall'Istituto, è stata raccolta la documentazione relativa a 40 eventi su un totale di 89, per una partecipazione complessiva di 3.591 unità. Quanto alle manifestazioni organizzate dall'Istituto in collaborazione con altre istituzioni, è stata raccolta la documentazione relativa a 13 eventi su un totale di 30, per una partecipazione complessiva di 1.321 unità.

Gli eventi formativi sono stati affiancati dal convegno "Formazione permanente e qualità dei servizi nelle aziende sanitarie" mirato ad integrare e a stimolare esperienze e riflessioni sul ruolo strategico della formazione per il miglioramento della qualità dei servizi sanitari.

È stata assicurata, anche per il 2000, di concerto con il Servizio per le Attività Editoriali, la partecipazione dell'Istituto a due importanti manifestazioni fieristiche esterne: il Forum della Pubblica Amministrazione e MOSAN Eurosalute. I risultati, soprattutto nel primo caso, sono stati assai positivi e grazie ai riconoscimenti ricevuti, l'Istituto è stato inserito nel comitato scientifico degli eventi sanitari per l'anno 2001.

Per una tempestiva e più capillare diffusione dell'informazione, a beneficio del personale dell'Istituto, si è dato avvio alle procedure di acquisizione della rassegna stampa telematica che, dopo una breve fase di sperimentazione, saranno completate entro il primo trimestre 2001.

Attività didattica

Le attività di formazione vengono ad assumere un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il "Piano Sanitario Nazionale 1998-2000" (PSN) cita la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN.

Negli ultimi mesi dell'anno 2000, è stato reso operativo il progetto speciale per la creazione di una Scuola nazionale di sanità pubblica, attivato a seguito di una delibera del Comitato amministrativo dell'Istituto. Questa iniziativa ha avuto una immediata ricaduta sul processo di programmazione dei corsi di perfezionamento per l'anno 2001 che sono stati impostati su un approccio programmatico comprensivo delle aree e dei contenuti prioritari della nuova sanità pubblica coerentemente con il quadro legislativo, organizzativo ed epidemiologico del Paese.

Supporto ed assistenza tecnica continui sono stati garantiti al Consiglio Superiore di Sanità, per quanto attiene i processi di riforma della formazione continua per il personale sanitario dell'SSN.

L'Istituto ha promosso direttamente e realizzato specifici corsi di formazione dei formatori delle aziende sanitarie, di gestione e management dei servizi sanitari, di organizzazione e gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico (URP), di comunicazione scientifica e di formazione per dirigenti e formatori di *hospice*.

I corsi di specializzazione e aggiornamento rivolti agli operatori dell'SSN organizzati dall'Istituto sono stati 53 (contro i 39 del 1999), per complessive 180 giornate di formazione (contro 144 dello scorso anno). I partecipanti alle iniziative sono stati 1.857, dei quali 1.011 donne e 846 uomini. La maggioranza di coloro che si sono iscritti e hanno preso parte ai corsi (36%) è risultata costituita da laureati in medicina.

Il personale docente che ha preso parte alle iniziative del 2000 proveniva per il 46% dall'Istituto stesso e per il 54% dall'esterno. Di quest'ultima percentuale il 13% proveniva da università e istituti di ricerca, il 22% da strutture dell'SSN, il 9% da ministeri vari ed enti pubblici, il 2% da organismi internazionali e da istituti stranieri, il 5% da regioni e province, il 3% da altre strutture.

Per il quarto anno consecutivo l'Istituto ha organizzato il modulo di formazione per formatori delle aziende sanitarie. Gli argomenti trattati hanno coperto l'intero ciclo progettuale formativo: dall'analisi di fabbisogno alla valutazione dei risultati, alla organizzazione e gestione della formazione continua in azienda e ai metodi didattici innovativi. Tra queste ultime figura preminentemente l'apprendimento per problemi (APP, o PBL problem-based learning) un approccio metodologico ben collaudato dall'Istituto che funge da Centro collaborativo (Centre for problem-based learning in health professions education) della WHO per l'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie.

All'interno della programmazione dei corsi di formazione, perfezionamento e aggiornamento che l'Istituto propone agli operatori dell'SSN, il Corso di formazione per dirigenti degli URP nelle aziende sanitarie ha sempre più assunto caratteristiche di progetto-intervento di tipo multicentrico. Infatti, anche nel corso del 2000 alcune delle iniziative sono state realizzate al di fuori dell'Istituto, cioè direttamente presso aziende, territoriali o ospedaliere, partecipanti al progetto stesso. In tal modo si è dato modo di mostrare concretamente le esperienze di aziende sanitarie fortemente orientate verso obiettivi di qualità e di evidenziare tra gli obiettivi da raggiungere quello di uniformare le procedure e i linguaggi spesso molto distanti tra le diverse realtà del territorio nazionale.

Quanto alle attività formative di respiro internazionale, l'impegno si è rivolto alla realizzazione dell'International master in health services management, che si svolge in convenzione con il MAE. Il corso ha visto la partecipazione del personale di ruolo e a contratto dell'Istituto, di funzionari delle strutture sanitarie di Paesi beneficiari dell'intervento della cooperazione italiana e di personale italiano impegnato in programmi di cooperazione sanitaria.

INFRASTRUTTURE PER LE ATTIVITÀ DI RICERCA E CONTROLLO

Attività di informazione e di ricerca bibliografica

Tra le attività istituzionali di supporto ai compiti dell'Istituto, è stato impresso notevole impulso alla ricerca dell'informazione scientifica attraverso le reti di comunicazione, per iniziativa del Servizio Documentazione.

La stipula di contratti con due dei principali gestori di informazione tecnico-scientifica quali DIALOG (Palo Alto, California) e EINS-CINECA (Bologna) ha consentito la ricerca online su oltre 500 basi di dati nel settore chimico-tecnologico e biomedico. Le ricerche effettuate online sugli archivi dei vari gestori sono state 1.113 nel 2000, per un totale di 358 ore di collegamento.

L'attività di recupero del documento originale è proseguita con notevole incremento rispetto al 1999 a favore dell'utenza sia interna (oltre il 70%) che esterna (+ 85,7% di articoli ordinati) all'Istituto, il quale opera da punto di riferimento nazionale della National Library of Medicine (NLM) per il sistema Docline.

Si è inoltre confermata l'attività di formazione con la quale consentire agli utenti dei sistemi online l'accesso alle risorse informative disponibili in rete. Le iniziative didattiche intraprese nel 2000 sia all'interno che all'esterno dell'Istituto hanno interessato, come di consueto, personale delle aziende sanitarie, istituti di ricerca, università e biblioteche biomediche.

Sul piano internazionale, nell'ambito delle attività di partnership con la NLM, è stata ultimata la traduzione in lingua italiana dei MeSH (Medical Subject Headings), descrittori impiegati per interrogare gli archivi afferenti al sistema Medlars. La prospettiva è quella di rendere disponibile l'intero corpus terminologico aggiornato tramite il sito web dell'Istituto, a beneficio di tutta la comunità scientifica italiana.

Quanto ai servizi resi all'utenza interna dalla Biblioteca dell'Istituto, si è ampliata l'offerta dei servizi di accesso all'informazione elettronica. Oltre alla disponibilità di 295 riviste online ad accesso gratuito attivate nel 2000, si è pervenuti all'attivazione in prova del servizio Science Direct che fornisce il testo completo dei periodici editi da Elsevier, grazie al contratto di adesione al consorzio Caspur dell'Università degli studi di Roma "La Sapienza". Questa iniziativa si inscrive in una politica di informazione incline agli accordi di tipo consortile con altre strutture informative (biblioteche e centri di documentazione) in vista di un ampliamento dei servizi all'utenza e di una razionalizzazione della spesa di acquisizione di nuovi titoli di periodici.

L'attività di fornitura degli articoli di periodici ad utenti esterni ha registrato nel 2000 un sensibile incremento (+ 87,6% rispetto al 1999) a conferma di una ormai diffusa visibilità all'esterno delle collezioni di periodici possedute dall'Istituto (2.202 periodici correnti). La fornitura su base di tariffazione, originariamente applicata ai soli articoli, è stata estesa anche ai rapporti tecnici editi dall'Istituto, il che ha assicurato per il 2000 un'entrata di lire 15.240.500.

Si è inoltre intensificata l'attività di informazione bibliografica resa a livello remoto, in virtù del flusso di comunicazione stabilito con l'utenza attraverso il sito web dell'Istituto. In generale, l'accesso ai servizi informativi online è stato reso agevole e tempestivo grazie all'impulso impresso all'organizzazione e all'aggiornamento dell'informazione in Intranet, ai fini di un maggiore raccordo tra le attività dei laboratori e dei servizi dell'Ente.

Il trattamento del materiale documentario presso la Biblioteca ha inoltre attraversato una fase innovativa sotto il profilo dell'indicizzazione. In adesione agli orientamenti più recenti nell'ambito della catalogazione semantica, è stato adottata una metodologia rigorosa nella costruzione delle stringhe di soggetto da assegnare ai documenti in vista di un più proficuo recupero dei contenuti concettuali dell'informazione in catalogo.

Attività editoriale e di comunicazione istituzionale

Con sempre maggiore incisività l'Istituto svolge per mezzo del Servizio per le Attività Editoriali un'attività di promozione a largo raggio dell'immagine dell'Istituto.

Le linee direttrici di quest'azione si riconducono alla diffusione della letteratura scientifica attraverso la produzione di pubblicazioni a stampa e online, alla registrazione bibliografica dei lavori scientifici pubblicati dall'Ente, alla gestione dei contenuti del sito Internet e all'organizzazione di varie iniziative di divulgazione della cultura scientifica (partecipazione ad esposizioni e manifestazioni con relativa produzione di materiale pubblicitario).

La produzione editoriale curata direttamente dall'Istituto (Tabella 5) comprende la rivista ufficiale *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* stampata a cura dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato ed altre pubblicazioni realizzate dalla tipografia interna quali il *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, una serie di rapporti che documentano l'attività dell'Ente (*Rapporti ISTISAN, ISTISAN Congressi, Serie Relazioni*) e opuscoli su tematiche di sanità pubblica emergenti.

Tabella 5. Produzione editoriale nelle serie istituzionali prodotte dall'Istituto nel corso del 2000

Serie istituzionale	N. fascicoli stampati	Indirizzo web
Annali dell'Istituto Superiore di Sanità	4	http://www.iss.it/pubblicazioni *
Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità	12 + 4 supplementi	http://www.iss.it/notiziario **
Rapporti ISTISAN	43	http://www.iss.it/pubblicazioni ***
Serie Relazioni	4	http://www.iss.it/pubblicazioni ***
ISTISAN Congressi	5	http://www.iss.it/pubblicazioni ***
Rapporti interni	3	

* *solo indici del contenuto e abstract dei singoli articoli in italiano e in inglese*
** *tutti i fascicoli disponibili in PDF*
*** *sono disponibili gli abstract in italiano e in inglese di ogni rapporto; solo alcuni rapporti sono disponibili in PDF*

Tutte le pubblicazioni sono tempestivamente annunciate in Internet prima della stampa e l'intento è di rendere progressivamente disponibili in formato PDF tutte le testate.

La produzione editoriale dell'Istituto è inviata prevalentemente agli organi dell'SSN e agli enti dotati di biblioteca o centro di documentazione. Nel 2000 è stata attivata una procedura per la tariffazione delle fotocopie, al fine di poter aumentare la diffusione delle pubblicazioni anche in caso di richieste provenienti da strutture o da soggetti privati.

Il Servizio per le Attività Editoriali gestisce anche i rapporti di scambio e omaggio con periodici editi in ambito nazionale e internazionale che possano rivestire interesse per l'Istituto e invia i propri prodotti editoriali ai servizi di indicizzazione specializzati che, attraverso le basi di dati, ne diffondono il contenuto presso la più ampia comunità scientifica.

Il Servizio cura inoltre la produzione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività scientifico-tecniche dell'Istituto e fornisce una diffusione selettiva di informazioni e documentazioni relative a studiosi, organismi e centri specializzati nazionali e internazionali.

L'Istituto cura la registrazione bibliografica dei lavori pubblicati dai propri ricercatori attraverso la base di dati *Bibliografia ISS*.

In Tabella 6 è riportato il numero dei contributi del personale dell'Istituto inviati per la pubblicazione in riviste o monografie italiane e straniere e dei contributi presentati a congressi nazionali o internazionali.

Tabella 6. Contributi autorizzati per la pubblicazione ripartiti per tipologia

Tipo di contributo	Pubblicazioni italiane	Pubblicazioni straniere	Totale
Contributi su riviste	104	416	520
Contributi su monografie	36	19	55
	Congressi nazionali	**Congressi internazionali**	
Relazioni a congressi	43	17	60
Comunicazioni a congressi	13	11	24
Riassunti a congressi	74	76	150
Totale	270	539	809

Per un utile confronto della produzione editoriale dell'ultimo quinquennio, si riportano in Tabella 7 i dati relativi ai singoli anni (1996-2000); in media sono stati presentati 823,2 contributi per anno, con una leggera flessione nel 1998 (774 contributi).

Tabella 7. Numero dei contibuti autorizzati per la pubblicazione negli anni 1996-2000

Tipo di contributo	1996	1997	1998	1999	2000
Contributi su riviste e monografie					
pubblicazioni italiane	109	91	88	88	140
pubblicazioni straniere	416	407	391	439	435
Relazioni, comunicazioni e riassunti					
congressi nazionali	137	117	116	96	130
congressi internazionali	251	196	179	186	104
Totale	913	811	774	809	809

Nel corso del 2000 sono stati acquisiti dall'Institute for Scientific Information (ISI) di Philadelphia e resi disponibili su rete locale i dati sull'impact factor dei periodici sui quali sono stati pubblicati i lavori dell'Istituto; in questo modo è stata offerta ai ricercatori l'informazione sul numero di citazioni ottenute dagli articoli pubblicati e indicizzati dall'ISI fino al luglio 2000. Considerata l'utilità di disporre di strumenti di confronto e valutazione della produzione scientifica interna, si prevede di richiedere aggiornamenti periodici dei dati elaborati dall'ISI.

È stata inoltre realizzata una nuova versione del sito web istituzionale caratterizzata da una migliore organizzazione delle informazioni, dall'aggiornamento e dall'aggiunta di nuovi contenuti (es. Inventario nazionale delle sostanze chimiche e Archivio dei preparati pericolosi). Si è inoltre raggiunta la consapevolezza che l'informazione da diffondere in rete deve rispondere ad un piano organico e coordinato che assicuri la massima fruibilità del sito e la sua più ampia flessibilità in riferimento alle finalità istituzionali dell'Ente.

Sviluppo di sistemi informativi

È proseguita nel corso del 2000 l'attività di sviluppo di procedure automatizzate messe a punto dal Servizio Elaborazione Dati.

Tra le realizzazioni a più alto impatto per la fluidità della comunicazione sia interna che esterna, si segnala la costruzione del portale Intranet raggiungibile al seguente indirizzo http://www.intranet.iss.it. Il portale, oltre a fornire link utili verso siti istituzionali e non, intende raggruppare tutte le informazioni

relative all'attività dell'Istituto avviando un servizio di web-hosting rivolto a tutti i laboratori, servizi e ad altre entità presenti in Istituto.

Nel portale trovano la loro collocazione anche i link a tutte le basi di dati attualmente consultabili in Istituto, in modo tale da soddisfare l'esigenza di poter accedere a strumenti di lavoro da un'unica fonte di informazione. Il portale offre inoltre il servizio di WebMail che permette l'utilizzo della posta elettronica tramite un qualsiasi navigatore (evitando l'utilizzo di programmi di posta elettronica) e la possibilità di accedere al servizio anche dall'esterno dell'Istituto.

L'attività di collaborazione del Servizio Elaborazioni Dati a progetti di ricerca curati dai vari laboratori dell'Istituto ha riguardato, tra l'altro:

- la realizzazione dell'applicativo software occorrente per la gestione delle informazioni inerenti la sperimentazione di piante geneticamente modificate;
- la messa a punto e l'implementazione di parte del software realizzato per la gestione del Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita;
- la realizzazione di strutture per siti web relativi a malattie rare, farmaci orfani e Progetto europeo NEPHIRD, la costruzione di database relazionali e la preparazione di un software dedicato per la gestione dei dati relativi al progetto Malattie rare, in collaborazione con il Laboratorio di Ultrastrutture;
- l'analisi della problematica di trasformazione di un archivio di piante officinali in un database relazionale, in collaborazione con il Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia.

Attività di ricerca

PAGINA BIANCA

PROGETTI DI RICERCA D'ISTITUTO

Tali progetti sono articolati in 14 aree tematiche, individuate sulla base dei bisogni sanitari del Paese e in linea con i programmi di ricerca definiti nell'ambito dell'UE.

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

L'attività documentata per il 2000 riguarda i progetti del triennio 1997-1999 che hanno ottenuto la proroga di un anno.

AREA 1 - FARMACI

La base molecolare dell'efficacia dei farmaci

Responsabile scientifico
Tommaso Costa (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

L'identificazione di mutanti in serina 207 in elica 5 del recettore β2 adrenergico, aventi caratteristiche divergenti per quanto riguarda la stimolazione da agonista, affinità per agonisti o antagonisti e livello di attività costitutiva, ha permesso di classificare quattro diversi fenotipi che sono indotti dalla modificazione di questo residuo.

Particolarmente interessanti sono i mutanti che recano sostituzioni con residui idrofobici del tipo valina o isoleucina. In questi recettori è aumentata l'affinità per ligandi non catecolici e per alcuni antagonisti mentre risulta molto diminuita quella per le catecolamine, indicando un completo cambiamento della configurazione del sito di riconoscimento del recettore.

Altre mutazioni appaiono completamente alterare la scala di efficacia dei vari agonisti, sopprimendo la differenza tra agonisti pieni e agonisti parziali nell'indurre l'attivazione della G proteina. I mutanti più significativi dei vari gruppi fenotipici, sinora caratterizzati, saranno utilizzati per la preparazione di linee cellulari permanenti per poter studiare in dettaglio la loro capacità di stimolare l'adenilciclasi.

Una serie di nuovi studi sono stati dedicati al recettore della nociceptina (OP4), un membro della famiglia dei recettori oppioidi, dai quali si distingue per le differenze nel profilo farmacologico. Con l'utilizzo di una serie di composti ad elevata efficacia e affinità per tale recettore e la preparazione di una proteina di fusione fra il recettore OP4 e Go proteina, è stata esaminata la capacità del recettore attivato di indurre rilascio di GDP. Il costrutto sarà utilizzato per analizzare le differenze tra agonisti e superagonisti.

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

Responsabile scientifico
Luisa Valvo (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

La sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti è principalmente utilizzata per quei farmaci che, a causa della loro termolabilità, non possono essere sterilizzati con i metodi convenzionali. Si è quindi ritenuto opportuno proseguire gli studi sugli effetti dell'irraggiamento sulla struttura delle cefalosporine. Tali studi hanno permesso di evidenziare:

- la formazione sia di prodotti di degradazione sia di radicali liberi stabili indotti dalle radiazioni;
- l'idoneità della tecnica ESR nell'individuazione di antibiotici irraggiati.

Sono stati inoltre intrapresi studi su farmaci antiulcera contenenti ranitidina, presenti sul mercato sotto forma di soluzioni iniettabili pronte all'uso e che subiscono degradazione per effetto della luce e del calore.

Lo scopo della ricerca è di evidenziare se l'irraggiamento possa influire sulla velocità di degradazione e sulla formazione di impurezze e, di conseguenza, se alla base del fenomeno di ingiallimento caratteristico delle soluzioni iniettabili siano ipotizzabili reazioni innescate da meccanismi radicalici.

Farmacologia dell'età evolutiva

Responsabile scientifico
Alberto Loizzo (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

Le ricerche svolte sull'influenza dello stress lieve e ripetuto postnatale, unito ad un lieve stimolo dolorifico, sugli ormoni "da stress", hanno dimostrato un aumento significativo del contenuto di (ir)ACTH nell'ipofisi e nel plasma dei topini, perdurante almeno fino a 24 ore dopo l'ultimo trattamento, antagonizzato dal trattamento concomitante di naloxone.

Gli studi preliminari sui potenziali evocati visivi e sui potenziali oscillatori nel topo hanno dimostrato l'effetto inibitorio tempo e dose correlati su questi parametri dell'anestesia con uretano.

Gli studi sul sistema orfaninergico hanno evidenziato l'effetto composito dell'orfanina sulla soglia nocicettiva nei roditori (analgesia dopo somministrazione intratecale e iperalgesia dopo somministrazione intracerebroventricolare) e il suo effetto antagonista sulle risposte epilettiformi degli oppioidi nei roditori e lagomorfi. Questi effetti sono bloccati dall'antagonista del recettore dell'orfanina Phe1y. Infine, l'orfanina riduce l'aumentato release di dopamina e dei suoi metaboliti, indotto dalla morfina, preferenzialmente nel *nucleus accumbens* rispetto al *nucleus caudato*.

Gli studi sui cannabinoidi sintetici e naturali hanno dimostrato l'assenza di attività del nabilone sui fenomeni di plasticità sinaptica e di apprendimento spaziale nel ratto adulto, così come è stato dimostrato anche per alcuni bloccanti dei canali del K+ (4-aminopiridina e TEA).

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

Responsabile scientifico
Corrado Galeffi (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Dalla *Peschiera fuchsiaefolia*, usata in Brasile come antimalarico, sono stati isolati sei alcaloidi indolici dimeri tra cui la voacamina che ha mostrato attività *in vitro* antimalarica, antischistosomiasi e antitubercolare.

L'attività antimalarica sarà saggiata *in vivo*, anche in considerazione della ridotta attività citotossica.

Dalla *Curculigo pilosa* del Benin furono isolati nuovi glucosidi norlignanici (del tipo dell'antitumorale hypoxoside da noi isolato da *Hypoxis* della stessa famiglia Hypoxidacae), quali la pilosidina, che ha mostrato attività antiaritmica, potenziante della adrenalina, e intrinseca attività vasocostrittrice per la quale sono in corso studi *in vivo* come ipertensivo.

Da altre specie del genere *Strychnos* del Madagascar, da cui furono isolati alcaloidi come la malagashanina, che inverte la resistenza alla clorochina in ceppi di *Plasmodium* clorochino-resistenti, sono stati isolati e identificati nuovi alcaloidi C-3 epimeri.

Nuovi composti isoflavonoidici sono stati identificati nella *Millettia pervilleanea* (Leguminosae) del Madagascar, dalla quale si erano ottenuti isoflavanoni attivi su linee di cellule tumorali di polmone, seno e Sistema nervoso centrale.

Modelli e metodi di valutazione del potenziale immunomodulante di xenobiotici

Responsabile scientifico
Roberta Pacifici (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

L'esposizione *in vitro* all'ecstasy (3,4 metilendiossimetamfetamina, MDMA) altera alcuni parametri immunitari quali la funzione regolatoria delle cellule T, l'attività citotossica dei linfociti T, l'attività delle cellule *natural killer* e la funzione dei macrofagi.

Nel ratto, la somministrazione di MDMA produce una soppressione della risposta linfoproliferativa e una diminuzione dei linfociti circolanti, accompagnata da un aumento del corticosterone plasmatico. È stata ipotizzata un'azione diretta dell'MDMA sui linfociti ovvero un'azione indiretta mediata dall'asse adreno-pituitario (asse AP) e/o dal Sistema Nervoso Simpatico (SNS).

Il trattamento acuto con MDMA su volontari sani produce una disfunzione immune che si correla alle caratteristiche farmaceutiche e quindi alle concentrazioni plasmatiche di MDMA. Si osserva una diminuzione delle cellule T CD4+, della risposta funzionale dei linfociti a stimoli mitogenici e un incremento del numero di cellule *natural killer* circolanti. Un contemporaneo aumento del cortisolo plasmatico supporta l'ipotesi della liberazione, indotta dall'MDMA del fattore di rilascio della corticotropina dall'ipotalamo e conseguente attivazione dell'asse AP e del SNS.

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

Responsabile scientifico
Stefano Sagratella (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

È stato proseguito lo studio sull'effetto dei neurosteroidi su modelli di neurodegenerazione. Nella eccitotossicità da glutammato su colture primarie di ippocampo di ratto è stato dimostrato un ruolo protettivo da parte dell'allopregnenolone e analoghi risultati sono stati riscontrati sul ruolo protettivo del deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) contro la eccitotossicità da NMDA. Su fettine di ippocampo di ratto è stato evidenziato un ruolo protettivo di allopregnenolone e THDOC su alcuni modelli di epilessia.

Sono stati valutati gli effetti del deidroepiandrosterone (DHEA) e del DHEA-S sulla tossicità indotta da proteina β-amiloide in colture primarie di neuroni di ippocampo. In tale modello, neuroni di ippocampo trattati per 72 ore con il frammento 25-35 della proteina amiloide (A) nella sua forma fibrillare, vanno incontro a morte cellulare in maniera dose-dipendente. Il pretrattamento dei neuroni con DHEA o con DHEA-S (in un range di dosi compreso tra 10 nM e 1 μM) ha indotto un lieve aumento della sopravvivenza cellulare in seguito a trattamento con (A).

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

Responsabile scientifico
Patrizia Popoli (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati ottenuti hanno confermato l'ipotesi che i recettori A2A dell'adenosina possano costituire dei target alternativi per lo sviluppo di trattamenti per patologie neurodegenerative striatali. È stato infatti dimostrato che antagonisti A2A contrastano il disordine ipocinetico tipico del morbo di Parkinson (modello della lesione unilaterale della *substantia nigra* da 6-idrossidopamina), e risultati preliminari indicano che tali farmaci possiedono effetti neuroprotettivi in un modello sperimentale di corea di Huntington (lesione bilaterale dello striato da acido chinolinico).

È stato inoltre studiato il possibile coinvolgimento dei recettori mGlu5 del glutammato nella modulazione della funzionalità striatale. I risultati iniziali hanno dimostrato che un agonista mGlu5 (CHPG) induce effetti simili a quelli ottenibili tramite stimolazione degli A2A, il che suggerisce un possibile ruolo neuroprotettivo degli antagonisti mGlu5.

La futura attività di ricerca sarà dedicata alla verifica di questa ipotesi e alla definizione delle interazioni funzionali tra recettori mGlu5 e A2A nella regolazione della funzionalità striatale.

Modulazione farmacologica del processo apoptotico: ruolo del bilancio ossidativo

Responsabile scientifico
Valter Malorni (Laboratorio di Ultrastrutture)

Il progetto si articola in tre linee di ricerca:

- **Ossidazione delle *Low Density Lipoproteins* (LDL) e alterazioni dell'omeostasi cellulare**
  Responsabile scientifico: Valter Malorni
- **Meccanismi oncogenetici della progressione neoplastica (invasività tumorale, neoangiogenesi): prospettive di sviluppo bioterapeutico**
  Responsabile scientifico: Valter Malorni
- **Abnormal purine metabolism in Duchenne-type muscular dystrophy: does adenosine play a role in promoting muscular degeneration and loss of function?**
  Responsabile scientifico: Carla Fiorentini

Sintesi dell'attività svolta
Si riassumono i principali risultati conseguiti:

- Meccanismi di regolazione del processo di degenerazione e morte cellulare
  I processi di morte cellulare programmata sono caratterizzati dal ruolo chiave svolto da alcune molecole ad attività redox e da alcuni organelli subcellulari.
  Sono stati studiati l'effetto dei radicali dell'ossigeno e la variazione del potenziale della membrana mitocondriale. In particolare, è stata studiata la sensibilizzazione all'apoptosi sia recettore mediata che indotta da agenti che agiscono direttamente sul potenziale della membrana mitocondriale.
  È stato individuato il ruolo chiave svolto dalle proteine della famiglia 4.1 nella morte Fas-mediata e della iperpolarizzazione della membrana mitocondriale in quella mitocondrio-mediata.
- Farmaci e composti capaci di influenzare il processo di degenerazione, invecchiamento e morte cellulare
  Sono stati individuati i meccanismi subcellulari coinvolti nella modulazione dell'apoptosi da parte di farmaci purinergici adenosinici e di composti con attività antiossidante.
  È stata in particolare studiata l'attività di una classe di composti di particolare interesse in chimica medica: i carbossifullereni.
  Questi composti si sono dimostrati di grande efficacia protettiva nell'invecchiamento e nella morte sia spontanea che indotta in cellule appartenenti a differenti istotipi: linfoidi, epiteliali, e neuronali.
- Ruolo della degenerazione cellulare in patologia umana
  È stato determinato il ruolo dei processi di *spreading* citoscheletro-mediati, con particolare riguardo al ruolo delle integrine e la loro modulazione tramite farmaci e citochine sia nei processi degenerativi che nel controllo della proliferazione e della morte cellulare (anoikia).
  Sono anche state analizzate le relazioni tra alterazioni dell'omeostasi cellulare in modelli molto diversi selezionati per caratteristiche di crescita e il ruolo dei processi di adesione omotipica ed eterotipica. Sono anche stati considerati alcuni enzimi e farmaci di rilievo nella regolazione del bilancio ossidativo intracellulare associati a processi degenerativi e di morte cellulare in sistemi *in vitro* di tipo neuronale.
  È anche iniziata un'analisi *ex vivo* di parametri redox su cellule e plasma (es. LDL ossidate) provenienti da pazienti con patologie degenerative o associate ad invecchiamento (es. le bronchiti croniche ostruttive).
  Sono anche state studiate alcune caratteristiche di interesse diagnostico in una malattia genetica caratterizzata da alterazioni redox e invecchiamento precoce (Anemia di Fanconi). Infine, sulla base di precedenti risultati sono stati analizzati i meccanismi apoptotici delle cellule muscolari differenziate, i miotubi.

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

Responsabile scientifico
Annarita Meneguz (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

Sono iniziati alcuni studi sulla caratterizzazione metabolica di ceppi di ratti non usati di routine in studi di tossicità, quali il ceppo Lewis e il Dark Agout che manifestano polimorfismo genetico.

La conoscenza delle caratteristiche metaboliche di questi ceppi, che possono essere suddivisi in metabolizzatori lenti e veloci, è necessaria per analizzare la possibilità di ottenere un modello preclinico attendibile e adeguato per studi cinetici e metabolici *in vivo*, da affiancare a studi *in vitro* di meccanismi d'azione, mirati in particolare allo studio di problemi di *safety* farmacologica.

Nuovi composti potenzialmente attivi nel trattamento di neuropatologie degenerative

Responsabile scientifico
Franco Gatta (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito del programma di ricerca sulla sintesi di inibitori della colinesterasi atti a correggere il deficit colinergico, uno dei responsabili del progressivo deterioramento delle funzioni cerebrali nelle neuropatie degenerative, sono stati preparati analoghi mono e bicicli della Rivastigmina, farmaco attualmente impiegato nel trattamento delle forme lievi e iniziali del morbo di Alzheimer.

Le prove farmacologiche *in vitro* e *in vivo* dei composti sintetizzati hanno consentito di individuarne uno ad attività comparabile con quella del farmaco di riferimento.

Contemporaneamente a tale attività, sono stati sintetizzati derivati pirazolopirimidinici analoghi dello Zaleplon, recente farmaco utilizzato per il trattamento delle forme persistenti di insonnia.

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

Responsabile scientifico
Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Scopo del progetto è quello di approfondire lo studio di parametri molecolari che influenzano i meccanismi di interazione farmaco-sito attivo.

Sono stati oggetto di studio alcuni derivati degli acidi 1-4 diidropiridindicarbossilici ad azione calcio bloccante, utilizzati nella terapia delle affezioni cardiovascolari.

Mediante l'uso di tecniche computazionali di meccanica molecolare *force-field* sono state investigate le interazioni di tali derivati diidropiridinici con un peptide sintetico che riproduce le caratteristiche del canale del calcio di tipo L.

Lo studio ha permesso di valutare l'energia di interazione di ciascuna struttura considerata con il canale sintetico del calcio e tale parametro è stato correlato con i dati di attività biologica (valori di IC50 per il blocco, indotto dallo ione Ca2+, della contrazione dell'aorta di ratto depolarizzata dallo ione K+).

La procedura computazionale si è dimostrata in grado di differenziare la (S) amlodipina (eutomero) dalla (R) amlodipina, predicendo, in accordo con il dato di attività biologica, una maggiore energia di interazione della prima rispetto alla seconda.

Proprietà di stato solido dei farmaci

Responsabile scientifico
Marina Cotta Ramusino (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Scopo del progetto è lo studio delle proprietà di stato solido dei farmaci in relazione alla loro influenza sulle caratteristiche di stabilità e sulla biodisponibilità del prodotto finito. Nel 2000 lo studio è stato rivolto a farmaci di consolidato e ampio uso terapeutico, quali il flunisolide e il beclometasone dipropionato, che sono stati caratterizzati mediante tecniche spettroscopiche e termoanalitiche.

I principali obiettivi conseguiti si possono riassumere nei seguenti punti:

- caratterizzazione chimico-fisica del flunisolide nelle due varianti commerciali: la forma anidra e la forma emiidrata. Preparazione e caratterizzazione di una seconda forma anidra del flunisolide. Comparazione del comportamento termico dei due polimorfi e della forma emiidrata, della loro stabilità nello stato solido a stress meccanici e della loro solubilità all'equilibrio;
- caratterizzazione chimico-fisica della forma anidra e idrata del beclometasone dipropionato e studio della loro stabilità fisica mediante stress termici e meccanici.

Qualità dei medicinali. sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità di materie prime

Responsabile scientifico
Anna Farina (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Sono continuati gli studi finalizzati allo sviluppo di metodologie convalidate per la verifica della qualità di principi attivi di specialità medicinali, al fine di garantire la loro sicurezza d'uso. In particolare, sono stati presi in considerazione principi attivi costituiti da un solo enantiomero per i quali la purezza enantiomerica è un requisito indispensabile ai fini della definizione della loro qualità.

I risultati ottenuti nello studio per valutare l'adeguatezza di un sistema HPLC non enantioselettivo utilizzando un rilevatore a dicroismo circolare (CD), per la determinazione della purezza enantiomerica della dexclorfeniramina, sono tali da consentire la determinazione dell'eccesso enantiomerico entro i limiti definiti dalla relativa monografia della Farmacopea Europea. Il metodo può pertanto essere utilizzato ai fini del controllo dell'eccesso enantiomerico della dexclorfeniramina.

È stato anche intrapreso lo studio per valutare l'applicabilità dello stesso sistema HPLC-CD ad altri principi attivi chirali per i quali è previsto il controllo della purezza enantiomerica.

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

Responsabile scientifico
Francesco La Torre (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

Scopo del progetto è lo sviluppo di nuove metodiche cromatografiche convalidate per la separazione dei singoli enantiomeri di prodotti farmaceutici, al fine di poter determinare la purezza stereochimica di prodotti in commercio o prossimi alla immissione sul mercato.

Sono state scelte importanti classi di farmaci quali antimicotici a struttura triazolica, inibitori acetilcolinesterasi (ACE) e antiparkinsoniani; in molti casi, l'attività farmacologica è dovuta principalmente ad uno dei singoli enantiomeri. La tecnica per la separazione dei singoli enantiomeri è stata messa a punto per antimicotici a struttura triazolica di nuova sintesi e per un inibitore della acetilcolinesterasi. Per un composto β-lattamico e sue impurezze di sintesi, ad attività ipocolesterolemica, è stata ottimizzara la separazione chirale in funzione della rigidità molecolare. Per due ACE inibitori sono state separate potenziali impurezze chirali e non, mediante cromatografia in fase inversa.

Studio a livello cellulare e subcellulare dell'effetto di farmaci sul sistema immunitario

Responsabile scientifico
Marina Viora (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Durante l'anno 2000 è stato dimostrato che la N-acetilcisteina (NAC), un antiossidante utilizzato nella terapia contro l'HIV up-regola *in vitro* le funzioni immuni di PBMC umani normali e abroga gli effetti down-modulanti indotti dalle lipoproteine a bassa densità ossidate (LDL-ox), un agente pro-ossidante fisiologico.

È stato inoltre dimostrato che le LDL-ox inducono alterazioni morfologiche e funzionali sulla linea cellulare A431, abrogate da un antiossidante quale l'a-tocoferolo, e che sia le LDL-ox che la NAC inibiscono l'induzione della produzione di anticorpi specifici verso antigeni della *C. albicans*.

In particolare, è stato osservato che in un sistema di stimolazione T-dipendente, sia antigene specifico che policlonale, la NAC induce una down-regolazione significativa e dose-dipendente dell'espressione delle molecole di costimolo CD40 e CD27, fortemente coinvolte nell'interazione tra cellula B e cellula T. D'altra parte, la NAC non mostra alcun effetto sull'induzione di una risposta policlonale in un sistema T-indipendente.

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

Responsabile scientifico
Paola del Basso Orsini (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta

Gli studi riguardanti l'ipertensione polmonare hanno evidenziato che alcuni fattori coinvolti nella sua insorgenza, quali il fattore attivante piastrinico (PAF) e l'endotelina, agiscono attraverso la liberazione di secondi mediatori, derivanti dal metabolismo dell'acido arachidonico anche attraverso la cicloossigenasi-2 (cuore-polmoni di cavia).

Gli studi sui possibili meccanismi alla base della genesi degli spasmi vascolari hanno evidenziato il ruolo del calcio intracellulare, il cui aumento in seguito a deplezione del pool del reticolo sarcoplasmatico induce la liberazione di fattori contrattili dall'endotelio, che potenziano il tono vascolare simpatico.

Gli studi sullo scompenso cardiaco hanno consentito di interpretare l'effetto favorevole del propranololo come dovuto ad un incremento della quantità di energia disponibile nel miocardiocita per ogni ciclo cardiaco. Infatti, a dosi capaci di inibire i canali rapidi del Na+ (quindi riducendo la quantità di ATP consumata dalla pompa Na+/K+ per espellere lo ione Na+), il farmaco previene l'ipertrofia cardiaca senza determinare una maggiore mortalità degli animali o la comparsa precoce dei segni dello scompenso cardiaco.

AREA 2 - TECNOLOGIE BIOMEDICHE

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

Responsabile scientifico
Salvatore Caiazza (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

Nel settore odontoiatrico è proseguita la valutazione del ruolo delle membrane di collagene nella guarigione di difetti ossei sperimentalmente indotti creando cavità nel femore di coniglio, ricoprendole con tali membrane e verificando la neoformazione di osso. I risultati consentono la realizzazione di impianti dentali umani in cresta ossea compromessa. È stato studiato il comportamento meccanico a fatica di un impianto sperimentale ai fini del suo impiego con applicazione di un carico precoce. Sono state inoltre valutate alcune ricostruzioni post-endodontiche e l'efficacia ritentiva di quattro diversi tipi di perni endocanalari non metallici di ultima generazione evidenziando il positivo ruolo assunto dalla sabbiatura della loro superficie.

Nel settore oftalmologico sono proseguite le ricerche sui sostituti artificiali del corpo vitreo (SAV), tra i quali l'idrossipropilmetilcellulosa (IPMC), usando colture primarie di retina di ratto nelle quali sono presenti principalmente cellule neuronali, gliali e dell'epitelio pigmentato, caratterizzate con la microscopia elettronica a trasmissione, a scansione e con tecniche di immunocitochimica (TUNEL), che evidenziano cellule in apoptosi colorandone frammenti di DNA tipici; sono state osservate modificazioni di strutture altamente differenziate quali i neuriti e le sinapsi. Infine, è proseguito lo studio del *pigment epithelium-derived factor* (PEDF), fattore prodotto dall'epitelio pigmentato che, nel modello *in vitro* studiato, ha mostrato un effetto differenziativo sulle cellule epiteliali.

Nel settore biofisico sono proseguiti gli studi sulla interazione della linea cellulare eritroleucemica umana K562 con il poliammino acido a carica netta positiva (polilisina) e vari agenti inibenti tale interazione, evidenziando che il legame cellula-polilisina potrebbe essere mediato dalla fibronectina. Sono stati inoltre condotti studi sull'effetto differenziativo di superfici silaniche sulla linea cellulare di osteosarcoma umano Saos-2, evidenziando che alcune di queste sono capaci di indurre il differenziamento mentre altre sono potenzialmente tossiche.

Biomateriali e ingegneria dei tessuti

Responsabile scientifico
Pietro Chistolini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha affrontato le seguenti due tematiche: biomateriali in odontoiatria e ingegneria dei tessuti.

Durante il 2000 sono proseguiti gli studi sui materiali, sui perni endocanalari e sugli impianti dentali. Sono state valutate alcune resine composite utilizzate come materiale ammortizzante nelle ricostruzioni conservative e altre sostitutive dell'amalgama. Sono state eseguite prove per la valutazione della ritenzione endocanalare di perni non metallici con trattamenti superficiali.

È stato messo a punto il protocollo per prove a fatica su impianti dentali, investigando le prestazioni sia di impianti sperimentali sia di ultima generazione. Sono stati conclusi gli studi finalizzati al miglioramento delle prestazioni biomeccaniche dell'osteointegrazione tramite rigenerazione ossea mediante membrane di collagene.

È stato avviato uno studio sistematico volto alla caratterizzazione di tessuti biologici attraverso prove meccaniche di indentazione sia su scala macroscopica che microscopica consistenti nel testare il tessuto sotto indagine con una sonda controllata in forza e posizione. In precedenza, erano state condotte prove su tessuto osseo usando punte dell'ordine del millimetro di diametro. Queste hanno mostrato la validità della tecnica e la possibilità di sistematizzarla ed estenderla a maggiori risoluzioni.

Riabilitazione del sistema locomotore

Responsabile scientifico
Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguito nel 2000 lo studio approfondito delle condizioni di carico del piede di pazienti diabetici con neuropatia periferica, durante la deambulazione. Tale studio è stato reso possibile dallo strumento pedana piezodinamometrica, progettato e costruito in Istituto. Peculiarità di tale strumento è la misura delle componenti tangenziali delle forze di reazione del suolo agenti (su aree della superficie di appoggio al suolo del piede selezionabili) maggiori od uguali a 0,25 cm^2.

L'integrazione di tale strumento con un sistema optoelettronico per la misura della cinematica dei segmenti scheletrici del piede e della gamba ha portato alla realizzazione di un sistema di misura particolarmente efficace per lo studio della cinematica delle articolazioni del piede e delle loro leggi di carico durante la deambulazione.

Nel campo dell'analisi del movimento è proseguito lo studio delle caratteristiche dinamiche dei sensori piezoresistivi, utilizzati nell'acquisizione di mappe di pressione generate nel contatto piede-suolo. Mediante un sistema elettromagnetico di prova appositamente realizzato sono stati acquisiti dati sulla risposta armonica di tali sensori in un ampio spettro di frequenze.

Studi dei meccanismi di controllo del rigetto nei trapianti allo- e xenogenici

Responsabile scientifico
Francesca Quintieri (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Durante il 2000 sono stati eseguiti esperimenti per chiarire l'effetto del farmaco calcioantagonista diltiazem sulle cellule dendritiche umane.

È stato messo in evidenza come il farmaco abbia la capacità di attenuare la differenziazione delle cellule dendritiche a partire dai monociti del sangue periferico e di ridurre il processo di maturazione in presenza di stimoli normalmente usati *in vitro*. Il comportamento del diltiazem è in linea con quello di altri farmaci immunosoppressori comunemente utilizzati nella prevenzione del rigetto nel campo dei trapianti d'organo.

Nell'ambito dell'attività connessa al Registro trapianti di organi è stata effettua un'analisi delle caratteristiche dei donatori e dei riceventi negli anni 1995-1999. In particolare, sono state evidenziate variazioni nell'ambito della popolazione dei donatori che, durante gli ultimi cinque anni, ha subito graduali ma costanti cambiamenti in relazione all'età e alla causa di morte cerebrale.

Tecnologie per il sistema cardiovascolare

Responsabile scientifico
Vincenzo Barbaro (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si è articolato nelle seguenti linee di ricerca:

- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici;
- Trattamento delle tachiaritmie;
- Sviluppo di tecniche per la valutazione funzionale di valvole cardiache di protesi vascolari e stent;
- Analisi dei rischi connessi con l'uso di stent intravascolari;
- Sviluppo di nuove tecnologie e protocolli nel settore della biomeccanica cardiovascolare.

In particolare:

- è stato valutato il rischio di interferenza elettro-magnetica (EMI) tra i dispositivi portatili di radiocomunicazione (telefonini e radio UHF dei sorveglianti) e le apparecchiature mediche, presenti nei centri ospedalieri, iniziando dai ventilatori polmonari;
- sono state studiate terapie elettriche per la fibrillazione atriale; in particolare è stato seguito un approccio di tipo elettrofisiologico per l'identificazione delle zone da ablare;
- sono stati svolti nuovi esperimenti di tipo anemometrico tramite laser continuo e pulsato per la valutazione dei flussi ematici in un simulatore di circolo sistemico per caratterizzare valvole cardiache protesiche, protesi vascolari e stent. Per quanto riguarda gli stent è stato realizzato un modello per l'analisi del rischio nell'uso di dispositivi innovativi;
- è stato progettato un esperimento *in vitro* su valvole cardiache per valutare il potenziale emolitico.

AREA 3 - DISTURBI MENTALI E NEUROLOGICI

Le encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo e degli animali causate da agenti infettivi non convenzionali

Responsabile scientifico
Maurizio Pocchiari (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

- Sorveglianza
  Nel periodo dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2000 sono pervenute al Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (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 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.
- Caratterizzazione
  Per la caratterizzazione dei ceppi di agente infettivo della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), è stata effettuata la purificazione della PrP patologica e l'analisi del glicotipo di questa proteina da materiale cerebrale congelato di soggetti con MCJ sporadica e familiare. Per la stabilizzazione dei ceppi di MCJ circolanti in Italia, è stato effettuato il secondo passaggio nei topi C3H e C57 Bl.
- Meccanismi patogenetici
  È stata valutata l'influenza di possibili variazioni polimorfiche in un nuovo gene doppel nelle manifestazioni fenotipiche della MCJ sporadica e familiare.

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

Responsabile scientifico
Giovanni Laviola (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta

Una caratterizzazione dei comportamenti ludico/affiliativi e di risposta a stimoli nuovi in periodi ontogenetici di elevata plasticità delle strutture nervose ed endocrine, ha evidenziato:

- modifiche in funzione del sesso, dell'età e della familiarità fra i soggetti;
- alterazioni conseguenti una storia di svezzamento precoce o tardivo. Lo sviluppo di un modello di transizione adolescenziale ha evidenziato profili di elevata *novelty seeking* in roditori adolescenti e ha dissociato la sensibilizzazione all'induzione di sindromi di stereotipie dagli effetti ipercinetici conseguenti al trattamento ripetuto e intermittente con psicostimolanti. I dati suggeriscono una sensibilità differenziale età-dipendente agli effetti neuroendocrini e alle proprietà edoniche delle sostanze d'abuso. Nell'ambito di un processo di sviluppo di modelli animali di riferimento per patologie neuropsichiatriche dell'età evolutiva (sindromi autistiche e/o di ipercinesi/deficit attentivo), è proseguita l'analisi dei fattori di rischio, legati al sesso e a variabili socio-ambientali, coinvolti negli effetti paradosso degli agenti psicoattivi di corrente uso clinico.

Fisiopatologia delle cellule gliali cerebrali

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

Sintesi dell'attività svolta

Sintesi e attività di prostanoidi (PR) e isoprostani (IS). Sono continuati gli studi sulla produzione e sull'attività di PGJ_2, un PR recentemente identificato quale ligando specifico del recettore nucleare PPAR-γ, espresso in microglia e la cui attivazione inibisce funzioni potenzialmente dannose della microglia

attivata. Allo stesso modo, sono proseguite le ricerche per avvalorare il ruolo degli IS come indici di stress ossidativo e possibili mediatori del danno.

Ruolo di COX-2 e PR in fenomeni di neurotossicità e neuroprotezione. È stata dimostrata l'aumentata espressione di COX-2 e sintesi di PGE_2 in un modello di malattia da prione, suggerendo che la risposta infiammatoria possa svolgere un ruolo nella patogenesi di malattie neurodegenerative.

Regolazione dei livelli di AMP ciclico. Sono proseguiti gli studi sulla regolazione di AMP ciclico da parte della protein chinasi C, dimostrando che l'attivazione di tale enzima riduce la sintesi di AMP ciclico indotto da PGE_2 agendo sul recettore di tipo EP_2.

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

Responsabile scientifico
Gemma Calamandrei (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta

La caratterizzazione degli effetti neurocomportamentali delle lesioni colinergiche neonatali nel ratto, un modello sperimentale di disturbo del neurosviluppo, ha evidenziato effetti a lungo termine nelle prestazioni di discriminazione spaziale, alterazioni nello sviluppo della citoarchitettura corticale e nell'espressione di alcune proteine sinaptiche. In animali lesionati sono stati inoltre valutati i potenziali effetti neuroprotettivi della somministrazione precoce della neurotrofina Nerve Growth Factor (NGF).

L'attività di ricerca primatologica sui processi di apprendimento sociale nella scimmia uistitì ha riguardato il ruolo delle vocalizzazioni nella comunicazione tra membri di gruppi familiari nel contesto del comportamento alimentare. È proseguito lo studio della correlazione tra livelli di cortisolo plasmatico e salivare.

L'attività di ricerca biostatistica si è articolata nello sviluppo di metodi statistici per l'analisi delle sequenze comportamentali, nell'individuazione di criteri diagnostici nelle malattie neurodegenerative e nell'elaborazione statistica dei dati del Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob.

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

Responsabile scientifico
Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta

Sono proseguite le ricerche di genetica comportamentale utilizzando topi transgenici che esprimono TNF-α relativamente alla distribuzione di Nerve Growth Factor (NGF) e NPY (NeuroPeptide Y), correlati con elementi comportamentali riconducibili a fenomeni di apprendimento e di memoria. Altri esperimenti hanno riguardato la somministrazione intracerebroventricolare di BDNF (Brain Derived Neurotrophie Factor) in soggetti adulti, che ha causato cambiamenti nei livelli di risposta nocicettiva e in comportamenti esplorativi; il trattamento con BDNF non ha però influenzato le prestazioni di apprendimento e memoria nel test di labirinto acquatico di Morris. Nel corso del 2000 sono stati inoltre condotti alcuni studi riconducibili alla valutazione dei livelli di stress nel caso di soggetti mantenuti in condizioni di cattività. Infine, è stata prodotta una rassegna a carattere generale sulle prospettive metodologiche in studi ontogenetici ed è stato verificato l'effetto dello stress precoce (separazione materna) sui livelli di espressione di NGF nel periodo neonatale.

Ruolo delle proteine del citoscheletro nell'organizzazione di compartimenti neuronali specializzati e loro coinvolgimento in patologie neuromuscolari

Responsabile scientifico
Tamara Petrucci (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività si è focalizzata sullo studio del complesso distrofina-distroglicano nel sistema nervoso mediante studi *in vitro* e *in vivo*. Attraverso studi *in vitro* e cellule trasfettate è stata caratterizzata l'interazione tra distroglicano e Grb2 e tra distroglicano e caveolina. In una linea cellulare P19, che deriva da un carcinoma embrionale di ratto, è stata studiata l'espressione di alcuni componenti del complesso distrofina-distroglicano durante il differenziamento neuronale indotto da acido retinoico. Inoltre, sono state evidenziate anomalie del distroglicano in alcuni tipi di carcinoma.

Sono proseguiti gli studi sul ruolo del complesso distrofina-distroglicano nella stabilizzazione dei recettori neuronali dell'acetilcolina utilizzando il ganglio cervicale superiore di topi normali o geneticamente *mdx* distrofici. In uno studio del ruolo funzionale di proteine citoscheletriche sono stati utilizzati anticorpi specifici per isoforme α e β della spettrina per la loro localizzazione durante l'oogenesi in *Xenopus*.

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

Responsabile scientifico

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

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono proseguiti gli studi su topi affetti da Encefalomielite Autoimmune Sperimentale (EAE) – il modello animale più utilizzato per lo studio della patogenesi della sclerosi multipla – con l'obiettivo di comprendere meglio il ruolo svolto dalle cellule dendritiche nel mantenimento della risposta autoimmune diretta contro antigeni della mielina. È stato completato uno studio nel quale si è dimostrato, mediante tecniche di immunoistochimica, che in topi SJL immunizzati con il peptide 139-151 della proteina proteolipidica le cellule dendritiche:

- sono reclutate molto precocemente nel midollo spinale;
- sono presenti negli infiltrati infiammatori in tutte le fasi della malattia (in particolar modo, acuta e recidivante);
- nel milieu intracerebrale ricco di citochine pro-infiammatorie acquisiscono un fenotipo maturo indicativo di una elevata capacità immunostimolatoria.

È stato inoltre dimostrato che in corso di EAE si ha un aumento sia dell'espressione di trascritti specifici che di immunoreattività (associata prevalentemente a cellule infiltranti e ad astrociti intraparenchimali) per la α-chemiochina *macrophage inflammatory protein-3 alpha* (MIP-3b), implicata nel reclutamento di cellule dendritiche immature.

Nel corso del 2000 sono stati messi a punto altri modelli di EAE in topi di ceppo Biozzi (che sviluppano una malattia con andamento clinico tipicamente cronico e cronico-recidivante), metodiche per la purificazione e caratterizzazione di cellule dendritiche dal midollo osseo murino e saggi di migrazione per lo studio della risposta di cellule dendritiche a chemiochine prodotte da cellule cerebrali attivate. L'impegno profuso nell'allestimento di nuovi modelli sperimentali consentirà di estendere gli studi sulle basi molecolari del reclutamento intracerebrale di cellule dendritiche ed eventualmente di iniziare a programmare strategie sperimentali per bloccare l'insorgenza e/o la cronicizzazione dell'EAE.

Studio delle proteine coinvolte nell'ontogenesi e nella neurodegenerazione di tipo Alzheimer

Responsabile scientifico

Annamaria Confaloni (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio è stato indirizzato alla comprensione del ruolo funzionale della L1, una proteina chiave nei processi di interazione cellula-cellula e nella migrazione neuronale. Anche questa proteina, associata allo sviluppo del sistema nervoso, è coinvolta successivamente, nell'adulto, in patologie neurodegenerative.

Recenti lavori hanno enfatizzato l'importanza del gene umano L1, localizzato sul cromosoma X, nel normale sviluppo del sistema nervoso e il suo ruolo nelle patologie umane. Le sue mutazioni, infatti, sono responsabili di ritardo mentale, idrocefalo, anormale sviluppo delle maggiori vie assonali nel *corpus callosum* e nel tratto corticocospinale, oltre a deficit motori. Tale proteina è stata studiata, in collaborazione internazionale, nella sua sintesi, trasporto e localizzazione anatomica nel sistema visivo. Il pattern d'espressione della L1 suggerisce che nel precoce periodo postnatale la proteina possa supportare la fascicolazione delle fibre retiniche, mantenendole all'interno del tratto ottico, mentre la sua successiva diminuzione possa facilitare la loro arborizzazione terminale e quindi l'inizio della mielinizzazione.

AREA 4 - TUMORI

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

Responsabile scientifico
Maurizio Cianfriglia (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Per utilizzare la P-glicoproteina come antigene bersaglio verso il quale veicolare principi attivi tramite anticorpi specifici è necessario identificare domini della molecola differentemente espressi in cellule tumorali o tessuti normali.

L'obiettivo della ricerca è quello di isolare anticorpi monoclonali in forma scFv diretti verso definiti domini della P-glicoproteina differenzialmente espressi o coinvolti nella funzione di trasporto di farmaci citotossici.

Segmenti polipeptidici corrispondenti a definiti domini della frazione extracellulare della P-glicoproteina sono stati sintetizzati, biotinilati e utilizzati per la selezione di anticorpi ricombinanti in forma scFv. Parallelamente, ibridomi secernenti immunoglobuline, capaci di inibire a seguito del legame con la P-glicoproteina la sua capacità di efflusso (reversione del fenotipo MDR), sono stati utilizzati come substrato genico per la sintesi di anticorpi ricombinanti. Questi frammenti scFv specifici saranno impiegati nella formazione di costrutti per veicolare su cellule tumorali MDR principi attivi ed enzimi capaci di convertire composti inerti in potenti citotossici.

Danno e riparazione del DNA nell'eziopatogenesi dei tumori

Responsabile scientifico
Margherita Bignami (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati si riferiscono alle seguenti attività:

- Riparazione dei *mismatch* del DNA
  La principale via riparativa degli errori della replicazione del DNA è il mismatch repair (MMR). Difetti nel MMR sono presenti in una frazione importante dei tumori umani sia sporadici che ereditari; inoltre, un MMR difettivo è associato ad instabilità genomica (alti tassi di mutazione spontanea e indotta da esposizione ad agenti mutageni). Poiché il MMR è in grado di processare alcune basi modificate del DNA, un difetto in questa via riparativa altera inoltre la risposta ai farmaci utilizzati in chemioterapia antiblastica. Nel 2000 le ricerche si sono concentrate su:
  - ruolo relativo del MMR e della proteina p53 nella regolazione dell'apoptosi indotta dal cisplatino e da cloroetilnitrosourea;
  - identificazione di farmaci a cui i tumori con difetti nel MMR siano selettivamente sensibili, utilizzando sia modelli *in vitro* che *in vivo*;
  - identificazione delle lesioni al DNA riconosciute e processate da varie proteine del MMR e delle possibili interazioni con altri pathways di riparazione del danno al DNA;
  - quali siano i tipi di mutazioni che si accumulano in cellule con difetti nei geni del MMR;
  - possibili differenze esistenti tra cellule di roditore e umane nell'efficienza del MMR.

In particolare è stata identificata una nuova via di riparazione di un particolare tipo di *mismatch* (il *mismatch* A:C).

– Riparazione per escissione di basi (modelli *in vitro*)
Il significato biologico della presenza di due meccanismi alternativi per la rimozione delle basi danneggiate del DNA via base *excision repair* (BER) in cellule di mammifero è ancora largamente inesplorato. Nella ricerca sono state utilizzate linee cellulari embrionali di topi *knock-out* per la maggiore DNA polimerasi della via *short-patch* BER, la DNA polimerasi β (Pol β), per studiare gli effetti biologici dell'abolizione di uno dei due meccanismi di riparazione. È stato osservato che il difetto nel gene della Pol β porta ad un accumulo di rotture a singolo filamento del DNA dopo trattamento con un agente alchilante monofunzionale mentre lascia inalterato il livello di danno e l'efficienza di riparazione delle rotture indotte da un agente ossidante. Usando un sistema di riparazione *in vitro* è stato inoltre dimostrato che, in assenza di Pol β, l'unica via di riparazione presente è il *long-patch* BER. I risultati suggeriscono che il meccanismo *short-patch* BER è la via preferenziale per la riparazione delle basi alchilate mentre i siti abasici ossidati sono il substrato per il *long-patch* BER. I due tipi di riparazione corrispondono a meccanismi specializzati per la riparazione di lesione diverse del DNA.

Epidemiologia dei tumori

Responsabile scientifico
Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 l'attività ha riguardato l'epidemiologia descrittiva (studio della sopravvivenza, dell'incidenza e della prevalenza), l'epidemiologia eziologica (studio dei rischi connessi all'esposizione a radiazioni ionizzanti a bassi dosi), gli screening, la metodologia biostatistica.

Per quanto riguarda l'epidemiologia descrittiva, sono stati studiati gli andamenti e le differenze geografiche degli indicatori sopra elencati soprattutto a livello internazionale, cioè tra i Paesi europei, e tra Europa e Stati Uniti. Un risultato particolarmente rilevante è stato quello di aver messo in evidenza grandi differenze di prognosi tra i pazienti europei e quelli americani per molte sedi tumorali, e di aver quindi partecipato, con un gruppo internazionale, alla messa a punto del protocollo di un nuovo progetto (progetto CONCORD) per l'analisi e l'interpretazione di tali differenze. Lo studio degli effetti delle radiazioni è lo scopo del progetto sul profilo di rischio del personale aereonavigante dell'Aviazione Civile Italiana, alla cui descrizione si rimanda per maggiori dettagli. L'efficacia della colonscopia per la prevenzione dei tumori colorettali è stata studiata in collaborazione con l'Istituto Regina Elena di Roma. È stato messo a punto un protocollo per valutare la fattibilità in Italia di uno screening basato su questa metodica.

L'attività nel settore della biostatistica è stata soprattutto rivolta alla messa a punto di metodi per la stima della prevalenza. Il software relativo è attualmente in corso di implementazione quale componente del software SEER* STAT, prodotto e distribuito dal NCI-NIH.

I geni homeobox nell'ematopoiesi adulta: ruolo funzionale nella proliferazione e differenziazione dei progenitori e delle cellule staminali

Responsabile scientifico
Luciano Cianetti (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'anno 2000 la ricerca ha riguardato essenzialmente lo studio della regolazione del gene umano che codifica per il fattore di trascrizione homeobox HOXD3, implicato nella proliferazione e differenziazione cellulare.

Utilizzando costrutti bicistronici trasfettati nella linea cellulare NTera2 clone D1, indotta con acido retinoico, è stata definita una regione Internal Ribosobe Entry Site con la capacità di attivazione e

regolazione della traduzione. Con metodica analoga sono state individuate alcune regioni genomiche a monte del gene con attività di promotori di trascrizione.

È stata studiata la distribuzione dei trascritti dei geni HOXD3 e HOXD4 nei diversi compartimenti subcellulari (nucleo, citoplasma, polisomi), mettendo in evidenza una modificazione post-trascrizionale del messaggero consistente nella rimozione di parte del trascritto, che potrebbe avere un ruolo regolativo nell'espressione del prodotto proteico. Per quest'ultimo studio sono state messe a punto le condizioni per la preparazione di mRNA dai detti compartimenti subcellulari.

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

Responsabile scientifico
Giuseppe Arancia (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguito lo studio sui meccanismi di farmacoresistenza del melanoma. In particolare, è stata analizzata l'espressione delle molecole di adesione sulle linee di melanoma resistenti (M14 Dx).

È stata osservata una progressiva diminuzione di ICAM-1 (recettore per l'LFA-1), CD44 (recettore dell'acido ialuronico), VLA-5 (recettore della fibronectina) e VLA-2 (recettore del collagene) nelle cellule M14 Dx, inversamente correlata al livello di espressione della P-glicoproteina (P-gp).

Inoltre, l'analisi della localizzazione intracellulare delle proteine *actina-relate* quali l'ezrina, la radixina e la moesina (erm), ha dimostrato una stretta associazione tra erm, P-gp e CD44.

È proseguito inoltre lo studio sui meccanismi di interazione tra molecole ad azione farmacologica e membrane-modello. Le proprietà termodinamiche e strutturali di monostrati lipidici, depositati all'interfaccia acqua/aria (film di Langmuir) e/o su supporti planari (film di Langmuir-Blodgett), sono state studiate sia con misure di tensione superficiale che con tecniche di microscopia a forza atomica. Un peptide ad elevata azione antibiotica, la gramicidina A (gA), è stata inserita nelle membrane-modello in concentrazione crescente e sono state studiate le alterazioni prodotte. I risultati hanno evidenziato la formazione di diversi stati di aggregazione della gA e, in alcuni intervalli di concentrazione, la formazione di complessi gA-fosfolipide.

Nell'ambito della ricerca di nuove modalità di trattamento per il superamento della resistenza, è proseguito lo studio su linee sensibili (LoVo WT) e polifarmacoresistenti (LoVo DX) di adenocarcinoma del colon.

È stato dimostrato che il trattamento combinato con aminoossidasi di siero bovino (BSAO) e spermina induce la formazione di prodotti, quali H2O2 e aldeidi, che inducono citotossicità ed evidenti alterazioni morfologiche e ultrastrutturali (mitocondri), soprattutto a carico delle cellule resistenti.

L'analisi mediante citofluorimetria ha rivelato che, in seguito al trattamento, le cellule LoVo DX subiscono una più precoce ed evidente depolarizzazione dei mitocondri rispetto alle cellule sensibili.

Modulazione dell'attività anti-tumorale delle cellule NK umane

Responsabile scientifico
Carlo Ramoni (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

È stato analizzato il ruolo della fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina (PC-plc) durante l'attivazione delle cellule NK umane mediante rIL-2 e la sua importanza nella esocitosi dei granuli litici. Gli aspetti nuovi di questo lavoro sono:

- dimostrazione di almeno due isoforme nelle cellule NK;
- dimostrazione della traslocazione della PC-plc lungo i microtubuli;
- discreta co-localizzazione dell'enzima nei vari organelli;
- coinvolgimento della PC-plc nell'attività citolitica delle cellule NK.

I recettori dei fattori di crescita nell'ematopoiesi normale e leucemica

Responsabile scientifico
Ugo Testa (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Gli studi si sono rivolti a due filoni di ricerca:

- nell'ambito del primo sono stati condotti studi che hanno consentito di chiarire in parte i meccanismi trascrizionali e post-trascrizionali, responsabili dell'elevata espressione dei recettori 1 e 2 della transferrina nelle cellule eritroidi normali;
- nell'ambito del secondo è stata studiata la cinetica di espressione nonché la regolazione dell'espressione della catena recettoriale beta (βc) dei recettori dell'interleuchina-3 e del GM-CSF.

Nel loro complesso gli studi hanno fornito un contributo alla comprensione dei meccanismi attraverso i quali i recettori di membrana regolano la differenziazione emopoietica.

Regolazione dei geni omeotici e ruolo nella trasformazione neoplastica

Responsabile scientifico
Alessandra Carè (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

I dati mostrano il ruolo fondamentale del gene umano HOXB7 nella proliferazione e nell'angiogenesi tumorale in cellule di melanoma e carcinoma mammario.

Studi funzionali mediante trattamento con oligomeri antisenso o espressione ectopica mediante trasduzione genica hanno dimostrato l'induzione da parte di HOXB7 di una serie di fattori di crescita e proteasi, comprendente bFGF, VEGF, GROα, IL-8, ANG-2, MMP-9, mentre i corrispondenti recettori non vengono modulati.

Il conseguente aumento di vascolarizzazione e tumorigenicità è stato dimostrato *in vitro* mediante esperimenti di co-cultura delle cellule tumorali con cellule endoteliali e *in vivo* mediante inoculo sotto cute del tumore in topi nudi.

Dati preliminari suggeriscono inoltre un ruolo di HOXB7 anche nella via di trasduzione del segnale bFGF/src/cav-1, correlata alla trasformazione cellulare.

Parallelamente, è stato studiato il processo apoptotico, basato sulla deregolazione del pathway Fas/FasL, come evento chiave nello sviluppo di disordini emolinfopoietici.

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

Responsabile scientifico
Angela Battistini (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il fattore di trascrizione IRF-1 è stato identificato come un fattore chiave nella trascrizione del gene della nitrossido sintetasi in risposta a stimoli infiammatori quali lipopolisaccaridi e interferon gamma. Lo studio del promotore della forma inducibile dell'enzima ha, infatti, evidenziato come le sequenze che legano il fattore di trascrizione IRF-1 e il suo repressore IRF-2 siano responsabili anche del silenziamento del gene in seguito a stimoli antinfiammatori quali l'IL-4.

IRF-1 è un fattore coinvolto in molteplici processi cellulari, che vanno dalla difesa dalle infezioni alla modulazione della risposta immune e anche del differenziamento a seconda del tipo cellulare esaminato. Recentemente è stato dimostrato che IRF-1 gioca un ruolo chiave nel differenziamento granulocitario. In un sistema di cellule non trasformate in grado di differenziare a neutrofili è stato dimostrato come la espressione costitutiva di IRF-1 sia in grado di indurre l'espressione di marker tipici del differenziamento anche in assenza delle citochine stimolatorie. Ancor più dimostrativo il blocco dell'attività di IRF-1 attraverso il suo repressore IRF-2, che abolisce completamente il differenziamento anche in presenza di citochine.

Per quanto riguarda la parte del progetto volta allo studio della regolazione dell'espressione di geni ubiquitari ma iperespressi in poche cellule specializzate, lo studio della regolazione tessuto specifica del recettore della transferrina ha portato all'identificazione di alcuni fattori di trascrizione che giocano un ruolo chiave nella trascrizione del gene durante il differenziamento eritroide. Tra questi Ets-1 è stato dimostrato legarsi specificamente a sequenze *consensus* sul promotore prossimale e di essere poi down-modulato durante il differenziamento terminale. La sua espressione costitutiva in un sistema modello è stata, infatti, vista interferire in maniera discreta con il differenziamento eritroide terminale, confermando anche in cellule di mammifero l'oncogenicità di alcuni membri della famiglia di fattori di trascrizione Ets.

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

Responsabile scientifico
Maria Ferrantini (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

È stata valutata l'attività adiuvante di un plasmide codificante IFN-α1 murino nel rompere la tolleranza verso l'antigene TRP-2 del melanoma metastatico murino B16 in topi singenici C57BL/6. I risultati finora ottenuti indicano che l'espressione *in vivo* di IFN-α, in seguito ad inoculo del plasmide, in associazione con un plasmide codificante TRP-2 o in topi precedentemente immunizzati contro questo antigene, è in grado di indurre una risposta immune protettiva contro il tumore, normalmente non stimolata dal solo antigene in topi singenici.

L'attività futura sarà concentrata sulla definizione dello schema ottimale di immunizzazione, sulla comparazione dell'effetto adiuvante della somministrazione del plasmide codificante IFN rispetto alla citochina e sulla caratterizzazione dei correlati immunologici della protezione.

Segnali NMR come marcatori metabolici della trasformazione neoplastica e della risposta alla terapia. Sviluppo di nuovi metodi in oncologia

Responsabile scientifico
Franca Podo (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività ha soprattutto riguardato l'identificazione di parametri di spettroscopia e imaging NMR come indicatori di crescita tumorale, diagnosi differenziale e risposta ad induttori di apoptosi *in vitro* e *in vivo*.

Nel corso del 2000 sono state ottenute nuove evidenze su:

- relazione tra formazione di lipidi mobili (ML) e domini di membrane in cellule eritroleucemiche; formazione di ML nel citoplasma di cellule linfoblastoidi indotte da apoptosi;
- ruolo della fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina e sua compartimentazione subcellulare in cellule stimolate a livello recettoriale;
- attività di un analogo fluorurato della deossicitidina (Gemcitabina) nell'induzione di apoptosi in cellule di glioma (C6) *in vitro* e *in vivo*.

Sono stati inoltre sviluppati nuovi metodi NMR in doppia risonanza 13C-1H per la rivelazione selettiva di metaboliti del glucosio *in vitro* e *in vivo*.

Strategie terapeutiche antitumorali: studio dei meccanismi di azione e sviluppo di nuovi protocolli di immunoterapia in associazione con chemioterapia

Responsabile scientifico
Enrico Proietti (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività scientifica svolta nel 2000 si è focalizzata sullo studio dell'effetto della ciclofosfamide sull'induzione di interferon di tipo I e sulle conseguenze di questo fenomeno sulla risposta immunitaria. I risultati descritti nell'anno precedente avevano messo in evidenza il ruolo fondamentale, *in vivo*, dell'interferon di tipo I nel potenziare la risposta antitumorale di linfociti immuni trasferiti adottivamente in topi portatori di tumore trattati con ciclofosfamide. I risultati sperimentali, ottenuti nello svolgimento del presente progetto, hanno dimostrato che una singola iniezione di ciclofosfamide in topi normali induce rapidamente produzione di interferon di tipo In (IFN). Analisi al citofluorimetro delle sottopopolazioni linfocitarie murine hanno mostrato che all'aumento di IFN si associa un aumento dei linfociti di memoria e una prolungata sopravvivenza e proliferazione dei linfociti immuni trasferiti adottivamente nel topo.

AREA 5 - MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE

Diagnosi, patogenesi e terapia delle micosi invasive e delle mucose

Responsabile scientifico
Flavia De Bernardis (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati ottenuti riguardano:

- Candidiasi vulvovaginale
  Sono proseguite le ricerche per valutare la risposta anti-*Candida* a livello delle mucose. Nel modello di vaginite sperimentale nella ratta abbiamo evidenziato se anticorpi anti-*Candida* e immunità cellulo-mediata vengono indotti a livello vaginale. Infatti, durante l'infezione da *C. albicans* sono state riscontrate elevate concentrazioni di citochine T-helper 1, un marcato aumento di linfociti vaginali CD4+, attività proliferative *in vitro* di linfociti vaginali stimolati con mannano e assenza di proliferazione delle cellule del sangue, linfonodi e milza. In complesso, i risultati ottenuti enfatizzano il ruolo protettivo dell'immunità sia umorale che cellulo-mediata a livello vaginale e costituiscono una base per una possibile strategia di vaccinazione o immunoterapia.
- Studio di immunomodulatori fungini
  È stata caratterizzata la produzione di citochine da parte di colture di moniti umani stimolati con le due diverse forme di crescita di *C. albicans*. La forma miceliale invasiva (M) stimolava meno efficacemente la produzione di IL-12 e di chemochhine quali MIP-1α MIP-1β, IL-8 e MCP-1, rispetto alla forma lievito commensale (Y).

La dissezione chimico-enzimatica dei diversi componenti parietali suggeriva che componenti parietali β-glucanici, fossero i principali mediatori dell'induzione di chemochine. Coerentemente, esperimenti di immunofluorescenza dimostravano che tali componenti induttivi erano significativamente meno espressi sulla superficie delle cellule M rispetto alle cellule Y. Questi dati suggeriscono che la virulenza attribuita alle forme M possa anche dipendere dalla mancata stimolazione di IL-12 e dal concomitante difettivo reclutamento leucocitario ai siti di infezione.

Sono proseguiti gli studi sulla MP-65, una mannoproteina di 65 kDa di *C. albicans*, bersaglio maggiore della immunità cellulo-mediata nell'uomo. Èstato clonato il gene codificante per MP65 di *C. albicans* e il suo omologo di *S. cerevisiae*. I prodotti genici sono stati espressi in *E. coli* e purificati. Le due proteine ricombinanti sono state saggiate in linfoproliferazione: mentre la rScMP65 si è dimostrata non stimolatoria, rCaMP65 è stata in grado di indurre stimolazione linfocitaria in tutti i donatori testati. Inoltre, cellule T CD4+ generate con CaMP65 nativa rispondono anche a rCaMP65; rCaMP65 è un valido reagente per gli studi immunologici.

Enterovirus e virus enteritogeni: caratterizzazione strutturale, antigenica e funzionale di poliovirus e rotavirus

Responsabile scientifico
Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati della ricerca hanno riguardato:

- Poliovirus
  Sono state messe a punto metodiche per l'identificazione rapida di poliovirus in campioni clinici e ambientali e per il dosaggio rapido, nei sieri dei pazienti, degli anticorpi neutralizzanti contro il poliovirus. Sono stati prodotti e caratterizzati anticorpi monoclonali neutralizzanti di classe IgA contro i sierotipi 1, 2 e 3 di poliovirus. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'N-AgIII è il principale target per l'immunità mucosale intestinale per i tre poliovirus. È stato messo a punto un modello innovativo di infezione orale per il poliovirus utilizzando topi transgenici per il recettore di poliovirus. L'insorgenza di paralisi dopo somministrazione di virus selvaggi risulta essere dose-dipendente; circa il 40% dei topi presenta chiari segni di malattia. Questo modello appare adeguato a studi volti a definire i siti di replicazione del poliovirus nell'intestino e a valutare il ruolo degli anticorpi di classe IgA prodotti nella protezione dall'infezione orale e nella resistenza alla malattia.
- Rotavirus
  È stato riscontrato, attraverso confronto di sequenze riportate in banche dati, che un peptide di 12 aminoacidi, contenente un epitopo per linfociti B e T della proteina PAR O1 di parietaria, aveva una omologia di sequenza con l'estremità C-terminale della proteina VP4 di Rhesus rotavirus (RRV). È stata dimostrata una cross-reattività immunologica tra anticorpi umani, antirotavirus purificati per cromatografia di affinità utilizzando la proteina VP4 di Rhesus rotavirus espressa in baculovirus e anticorpi ANTIPAR 01 umani purificati utilizzando la proteina PAR O1, il maggior allergene del polline di parietaria. Il significato biologico di tale ritrovamento è in corso di studio.

Eziopatogenesi e diagnosi delle infezioni croniche da virus epatitici

Responsabile scientifico

Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività di ricerca è stata focalizzata sui due aspetti dello studio della patogenesi delle infezioni da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) e dello studio strutturale dei virus associati a tali infezioni particolarmente per ciò che concerne le implicazioni biologiche e patologiche della variabilità genomica virale. Le ricerche sono state sviluppate per quanto concerne il primo aspetto attraverso la messa a punto e utilizzazione di modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*. Per gli studi patogenetici di HBV e dei meccanismi correlati all'insorgenza di epatocarcinoma HCC è stato utilizzato il modello *in vivo* WHV-Marmota monax. È stato dimostrato in tale modello che le interazioni del genoma virale in elementi genetici e regolativi particolari (locus B3N, locus Win) possono indurre attivazione del proto-oncogene N-Myc 2 con un meccanismo, attualmente allo studio, di attivazione "a distanza". Tali studi possono contribuire all'identificazione dei meccanismi di tipo diretto correlati all'epatocarcinogenesi.

Nello stesso modello è stata inoltre dimostrata, attraverso infezioni sperimentali, la presenza di modulazioni della quasispecie virale nella fase acuta dell'infezione che possono avere un ruolo significativo nello stabilirsi delle fasi di cronicità e persistenza virale.

Per quanto concerne il virus HCV, gli studi in sistemi di espressione *in vitro* delle proteine strutturali (CORE, ENV) hanno messo in evidenza il loro coinvolgimento nell'ambito di meccanismi di citopatogenicità.

Lo studio delle caratteristiche strutturali di HBV e HCV è stato particolarmente focalizzato sulle caratteristiche della variabilità genomica e dell'espressione fenotipica e relative implicazioni sull'evoluzione virale (studi filogenetici) su particolari caratteristiche biologiche (associazione con differenti livelli patogenetici, alterazione del grado di rilevabilità diagnostica). Tali studi sono stati effettuati in collaborazione con Unità cliniche (epatologia, gastroenterologia, malattie infettive) ed epidemiologiche.

Fattori eco-biologici favorenti la diffusione di artropodi di interesse sanitario in Italia: identificazione del ruolo vettore e valutazione di metodi di prevenzione e lotta

Responsabile scientifico
Michele Nino Maroli (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

Per la valutazione di nuovi metodi di prevenzione contro la leishmaniosi viscerale è stata completata una prova di campo per monitorare l'efficacia di collari protettivi impregnati con deltametrina, applicati ad una popolazione canile di un focolaio della Campania.

Nei due anni di studio è stato osservato che l'impatto di questa misura di prevenzione sull'incidenza della leishmaniosi canina è trascurabile, essendo non significativa rispetto al controllo, quando la forza di trasmissione del parassita è bassa, mentre è evidente (protezione >80%) durante stagioni ad alta trasmissione.

Nell'ambito degli studi sulla identificazione della capacità vettrice degli artropodi è stato indagato il ruolo di una mosca carnaria, *Sarcophaga argyrostoma*, nella disseminazione di *Trichinella spiralis*. Dalla sperimentazione è risultato che la mosca ha un limitato ruolo come ospite paratenico se paragonato a quello dei mammiferi caratterizzati da uno spiccato comportamento cannibalistico/spazzino. Fra le ricerche sulla biologia dei flebotomi, sono stati completati gli studi sulla filogenesi del sottogenere *Larroussius* e sulla ultrastruttura delle ghiandole seminali di *Phlebotomus perniciosus*.

Fattori di virulenza di batteri anaerobi patogeni per l'uomo

Responsabile scientifico
Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

È stato identificato il gene slpA che codifica per la proteina precursore del S-layer presente nei ceppi virulenti di *Clostridum difficile* C253 e 79-685. Tale proteina presenta un dominio di ancoraggio C-terminale altamente conservato, simile a quello riscontrato nell'adesina Cwp66 presente nel ceppo 79-685. La proteina presenta inoltre un domino SLH e un dominio N-terminale variabile che media l'adesione cellulare. Il gene che codifica per la proteina precursore del S-layer e l'adesina Cwp66 sono presenti in un locus genetico di 17 ORF, undici dei quali esibiscono una simile struttura a due-domini che probabilmente codifica per proteine di superficie.

L'identificazione di questo cluster di geni sul genoma di *Clostridium difficile* è un risultato importante nella caratterizzazione del processo di colonizzazione delle cellule dell'ospite. Infatti, questo microorganismo in modo analogo ad altri batteri potrebbe avere numerose proteine esposte in superficie che agiscono come adesine.

Fattori di virulenza e caratterizzazione molecolare di patogeni enterici

Responsabile scientifico
Ida Luzzi (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

È stata studiata l'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) in diversi gruppi di popolazioni attraverso approcci differenti: risposta anticorpale specifica verso HP e verso CagA, presenza di antigene fecale di HP, caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. I risultati hanno mostrato come l'infezione da HP abbia una prevalenza variabile nelle diverse popolazioni esaminate (dal 25 al 90%). La ricerca dell'antigene fecale rappresenta uno strumento diagnostico non invasivo con buona sensibilità e specificità. Infine si conferma come i ceppi di *H. pylori* che codificano per l'isola di patogenicità (PAI) risultino fortemente associati con le patologie gastroeduodenali più gravi.

Sono state eseguite analisi molecolari rispetto alla presenza di plasmidi coniugativi in grado di trasferire orizzontalmente i geni di antibiotico-resistenza in *Salmonella*. Su questi plasmidi sono stati geneticamente mappati i geni responsabili di fenotipi di resistenza multipla. Tali geni sono stati clonati e sequenziati così

come le regioni fiancheggianti sui plasmidi di resistenza. Si è potuta quindi ricostruire l'evoluzione di elementi genetici come trasposoni e integroni, localizzati sui plasmidi coniugativi responsabili dell'acquisizione e della diffusione dei geni di resistenza.

Identificazione di geni coinvolti nei meccanismi di farmacoresistenza, patogenicità e suscettibilità in protozoi parassiti

Responsabile scientifico
Marina Gramiccia (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

I contributi delle tecniche biochimiche e molecolari allo studio delle malattie parassitarie hanno fornito la possibilità di indagare sulle differenze intraspecifiche di protozoi parassiti e di valutare le relative ricadute sul piano strettamente correlato alla malattia.

Il presente progetto ha avuto come obiettivi lo studio dei meccanismi di:

- patogenicità in *Leishmania infantum*;
- patogenicità in *Toxoplasma gondii*;
- suscettibilità parassita-vettore.

I risultati ottenuti hanno permesso di:

- interpretare gli episodi di ricaduta clinica nella leishmaniosi viscerale (LV) e la struttura molecolare dei due maggiori zimodemi di *L. infantum* responsabili di LV in Italia, attraverso lo studio dei cariotipi molecolari e l'utilizzazione di marker molecolari riferiti ai cromosomi 6-19;
- sequenziare e far trascrivere *in vitro* il gene della cisteina proteinasi in ceppi a diversa virulenza di Toxoplasma e successivo confronto;
- isolare il SAG 5 in *T. gondii*;
- completare lo studio filogenetico del sottogenere *Larroussius* e in particolare delle popolazioni italiane di *P. perniciosus*.

Identificazione e valutazione di prodotti immunogenici e farmacologici per il controllo e la terapia di infezioni da protozoi sistemici

Responsabile scientifico
Luigi Gradoni (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nel campo della leishmaniosi viscerale umana è stato validato un protocollo per la terapia dell'adulto immunocompetente con un nuovo complesso lipidico dell'amfotericina B. Nel campo della leishmaniosi canina è stata valutata la risposta immunocellulare comparata a tre adiuvanti vaccinali. Sono stati individuati nuovi aspetti immunopatologici legati all'anemizzazione e alla risposta funzionale dei leucociti polimorfonucleati; infine, è stata messa a punto un'analisi in western blotting delle proteine antigeniche di Leishmania riconosciute nelle varie fasi evolutive dell'infezione in cani trattati con proteine ricombinanti e di controllo.

È stata completata la messa a punto di un metodo rapido per la genotipizzazione di *Plasmodium* su portatori di gametociti. Per la discriminazione di specie di *Babesia* è stato individuato come marcatore efficace il gene per la β-tubulina.

Tra i target biologici di sostanze farmacologicamente attive, sono state identificate le proteasi a cisteina di *Plasmodium* e *Trypanosoma* come bersaglio di prodotti a rilascio di ossido nitrico.

Infezioni emergenti associate a virus trasmessi da mammiferi e/o artropodi: aspetti ecoepidemiologici, patogenetici e molecolari

Responsabile scientifico
Colomba Giorgi (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

La sorveglianza di casi di meningite e/o meningoencefalite virus-associate ha permesso di individuare nuovi focolai di virus trasmessi sia da zecche (TBE) che da flebotomi (TOS). L'analisi molecolare degli isolati, sia da vettori che da pazienti, non ha evidenziato differenze genomiche significative. Sono state allestite tecniche diagnostiche sierologiche (ELISA) e molecolari (PCR) per una rapida diagnosi di eventuali casi di malattia *Hantanvirus*-associati. Le proteine N espressa in *E. coli*, e le glicoproteine, espresse mediante baculovirus in Sf9 del virus Toscana sono state valutate come antigeni virali in un saggio Western-blotting diagnostico. I risultati suggeriscono che la rN può essere un utile antigene per la diagnosi, al contrario delle glicoproteine che mostrano una risposta eterogenea per la probabile circolazione di varianti virali. Mediante un sistema virale ricostituito *in vitro* è stato dimostrato che è possibile il riassortimento tra due phlebovirus (*Toscana* e *Rift Valley fever*); i riassortanti devono avere i segmenti S ed L dello stesso virus.

Infezioni da *Legionella pneumophila*

Responsabile scientifico
Maddalena Castellani Pastoris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Sono state osservate la capacità di un ceppo virulento di *Legionella pneumopila* di indurre la produzione di elevate quantità di alcune citochine proinfiammatorie (TNFa, IL-1b, IL-6) da parte dei macrofagi peritoneali di topino suscettibile A/J infettato per via intraperitoneale e l'assenza di tale capacità da parte di un suo mutante avirulento. Ciò ha consentito di notare che anche la somministrazione per via intranasale dà luogo ad una espressione differenziale dell'mRNA per tali citochine nel tessuto polmonare dei topini trattati con i due diversi ceppi, e che il ceppo virulento veniva eliminato dal tessuto polmonare con una progressione molto più rapida rispetto al ceppo virulento. Inoltre, topini inoculati con flagelli parzialmente purificati mostrano un aumento dei livelli di TNFa e una maggiore espressione dell'mRNA nelle cellule dell'essudato peritoneale. Questi risultati suggerirebbero un ruolo del flagello nella virulenza del microrganismo e un possibile coinvolgimento del TNFa (in alte dosi) nella malattia umana.

Infezioni da micobatteri

Responsabile scientifico
Lanfranco Fattorini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Per quanto riguarda lo studio delle infezioni da *Mycobacterium avium*, è stato visto che topi immunizzati per via intranasale, intradermica o intraperitoneale con piccole dosi di *M.avium* (20 CFU) generano risposte protettive di tipo Th1 o Th2 a seconda, rispettivamente, della minore o maggiore quantità di micobatteri ritrovati nei tessuti. Fra le vie esaminate, quella intranasale è risultata essere la meno infettante e quella più prona a generare risposte Th1 (induzione di IFN-γ e assenza di IgG1, IgG2a e IL-4). Nel modello di infezione in topo beige, *M. celatum*, un micobatterio simile a *M. avium*, è risultato essere sensibile al trattamento terapeutico con claritromicina e azitromicina. Per quello che concerne le infezioni da *M. tuberculosis*, in uno studio nazionale iniziato nel marzo 1998 e condotto in collaborazione con il gruppo SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) e il Laboratorio Nazionale di Riferimento sulla Multiresistenza nella Tubercolosi di Villa Marelli (Milano), è stata allestita in Istituto una collezione di 146 ceppi monoresistenti ai farmaci antitubercolari comprendente 61 stipiti MDR (resistenti ad almeno isoniazide e rifampicina).

Infezioni da virus influenzali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari

Responsabile scientifico
Isabella Donatelli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono proseguiti gli studi riguardanti i virus influenzali circolanti nell'uomo e in alcune specie animali. La caratterizzazione dei virus isolati nella popolazione ha permesso di individuare, come ogni anno, le varianti virali emergenti da inserire nella nuova composizione vaccinale. Nell'ambito di questa attività sono stati attivati cinque nuovi centri periferici di collaborazione.

Per quanto riguarda i virus circolanti negli animali, è stato ultimato il sequenziamento genomico di virus H5N2 isolati in allevamenti avicoli italiani. È stata condotta un'analisi filogentetica comparativa tra le sequenze ottenute e quelle relative a virus del pollo H5N1, dichiarati dalla WHO potenzialmente pandemici per l'uomo, e isolati contemporaneamente nell'uomo ad Hong Kong.

L'analisi ha permesso di escludere un collegamento evolutivo e quindi un rapporto di derivazione diretta tra i due gruppi di virus.

Studi volti al chiarimento dei meccanismi molecolari responsabili della trasmissione interspecie hanno, infine, riguardato il sequenziamento aminoacidico delle HA dei virus responsabili delle pandemie del 1957 e 1968 e di epizoozie suine verificatesi nel 1979. I dati ottenuti hanno rivelato una derivazione aviaria della HA avente un alterato riconoscimento del recettore (legame dell'acido sialico al galattosio), che costituisce un prerequisito essenziale per l'efficace replicazione e disseminazione dei ceppi epidemici nelle nuove specie animali.

Meccanismi di difesa contro le infezioni: regolazione dei geni indotti dagli interferoni e coinvolti nei processi di immunità innata

Responsabile scientifico
Eliana Marina Coccia (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Gli studi condotti in questi ultimi anni hanno avuto come obiettivo l'analisi del ruolo svolto dalle citochine, e in particolare dagli interferoni (IFNs), nell'induzione dei processi di immunità innata. In particolare, si è voluto indagare in diverse linee macrofagiche il meccanismo attraverso il quale citochine anti-infiammatorie come l'IL-4 inibiscono o attenuano l'espressione dell'enzima nitrossido sintetasi (iNOS) indotta dagli IFN in considerazione dell'elevato potere citotossico di questa attività enzimatica e del suo ruolo nell'induzione di uno stato infiammatorio.

Gli studi si sono estesi inoltre sull'induzione differenziale di citochine regolatorie e infiammatorie da parte di mactofagi e cellule dendritiche infettate con il *Mycobacterium tuberculosis*. Infatti è stato evidenziato che mentre i macrofagi rilasciano citochine infiammatorie, le cellule dendritiche producono soprattutto citochine immunomodulatrici, quali IFN di tipo I e IL-12. Questa produzione correla con un differente potenziale stimolatorio e polarizzante verso linfociti CD4.

Meccanismi molecolari nella regolazione dello sviluppo dei parassiti malarici

Responsabile scientifico
Clara Frontali (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

Continuando la linea di ricerca sul differenziamento sessuale in *Plasmodium falciparum*, è stata ulteriormente caratterizzata la regione regolativa di un gene (Pfg 27/25) espresso precocemente nei gametociti. Un altro gene (Pfg 377) specificamente espresso nei gametociti femminili è stato utilizzato per mettere a punto un saggio in grado di rivelare la presenza di cloni multipli in individui affetti e di valutare la potenziale trasmissibilità dei singoli cloni. Avvalendosi di antisieri contro il prodotto di gene Pfg 377 e contro la tubulina specifica dei gametociti maschili, si è potuto dimostrare che la determinazione del sesso avviene durante la maturazione dello schizonte, quando nel parassita aploide viene imboccata la via del

differenziamento sessuale. Un importante strumento per l'analisi delle regioni subtelomeriche (contenenti famiglie di geni spesso coinvolte nel meccanismo di variazione antigenica) è stato messo a punto con la costruzione di un vettore lineare capace di indurre e selezionare genotipi con delezioni terminali predeterminate, stabilizzando contemporaneamente il cromosoma che ha subito la delezione. È proseguito infine il lavoro di analisi al calcolatore di sequenze codificanti e non codificanti di *P. falciparum* e di *P. berghei*, con interessanti implicazioni evolutive.

Meccanismo d'azione ed effetti *in vitro* e *in vivo* di tossine prodotte da batteri enteropatogeni

Responsabile scientifico
Gianfranco Donelli (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

Recentemente sono stati svolti studi diagnostico-epidemiologici sulla presenza di *Vibrio* spp. e *Aeromonas* spp. nel Mar Adriatico, che hanno permesso tra l'altro di verificare il grado di polimorfismo intra-specie e le fluttuazioni di espressione dei fattori di virulenza in rapporto alle condizioni ambientali. Sono state quindi avviate ricerche comparative, sia per frequenza di isolamento che per espressione di fattori di virulenza, tra ceppi delle specie batteriche suindicate isolati da:

- acque costiere;
- acque provenienti da impianti di depurazione per molluschicoltura;
- molluschi e cefalopodi sia di provenienza nazionale che di importazione. L'attività citotossica e la capacità adesiva dei ceppi è stata valutata mediante saggi di citotossicità *in vitro*.

Inoltre è stato condotto uno studio approfondito sull'attività enterotossica e citotossica della tossina TDH di *Vibrio parahaemolyticus*, importante agente di gastroenterite da ingestione di prodotti ittici, alla cui tossina sono stati attribuiti in altri Paesi, e in Giappone in particolare, effetti anche letali nell'uomo, presumibilmente riferibili alla sua attività cardiotossica.

Le meningiti batteriche

Responsabile scientifico
Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Meningite meningococcica. L'analisi PCR-RFLP per i geni *por*A e *por*B di *Neisseria meningitidis* è stata utilizzata per la tipizzazione di 64 ceppi isolati da casi di malattie invasive. La tecnica è stata utilizzata con successo anche sui ceppi pervenuti non-vitali e su campioni di liquor prelevati da pazienti con meningite meningococcica confermata solo mediante PCR. Profili RFLP, facilmente paragonabili tra loro, sono stati ottenuti per tutti i ceppi inclusi quelli risultati non-tipizzabili o non sottotipizzabili con i metodi sierologici. I risultati confermano l'utilità della PCR-RFLP per i geni *por*A e *por*B di *N.meningitidis* nel differenziare ceppi appartenenti allo stesso sierotipo e nel fornire profili utili per la caratterizzazione di ceppi non sierotipizzabili circolanti negli ultimi anni in numero sempre maggiore.

Modulazione della risposta immunitaria delle mucose mediante tossine proteiche, involucri virali e carrier lipidici

Responsabile scientifico
Maurizio Tomasi (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività è stata finalizzata alla messa a punto di protocolli per misurare, in sistemi animali modello, l'efficacia protettiva di preparati vaccinali contro paramixovirus pneumotropici. Il sistema studiato è l'infezione-protezione del virus *Sendai* in topine CB6F1. Dapprima è stata esaminata l'infettività e la

patogenicità del ceppo M di virus *Sendai* che, una volta inoculato, attraverso instillazioni intranasali, produce nei topi una polmonite acuta e mortale. L'avanzamento della malattia si accompagna con la perdita del peso corporeo; la polmonite, infatti, produce uno stato di astenia che può essere ulteriormente evidenziato attraverso l'analisi istopatologica del tessuto polmonare. Nel tentativo di sviluppare un vaccino subunitario, sono stati saggiati, per la loro efficacia protettiva, numerosi preparati. Tuttavia, ad oggi, si è ottenuta una completa protezione soltanto facendo uso di ceppi di virus *Sendai* che, adattati a crescere nelle uova, non inducono alcuna patologia. Inoltre, è proseguito lo studio sulla struttura e funzione delle glicoproteine dell'involucro del virus *Sendai*, in collaborazione con l'Università degli Studi di Ferrara.

Protozoi enterici emergenti

Responsabile scientifico
Edoardo Pozio (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

I principali risultati del progetto hanno riguardato:

- lo sviluppo di marcatori molecolari (microsatelliti) per *Cryptosporidium parvum* che hanno rivelato un'elevata eterogeneità delle popolazioni di questo coccidio sia all'interno del genotipo umano che di quello animale, mostrando inoltre come l'uomo possa essere infettato da tutte queste popolazioni geneticamente differenziabili;
- la generazione di linee cellulari T specifiche da PBMC di donatori, precedentemente sensibilizzati verso *C.parvum*, verso antigeni ricombinati ha messo in evidenza che la maggioranza delle linee cellulari T specifiche sono linfociti con un fenotipo tipico delle cellule T memoria CD4+CD45RO+;
- la descrizione di una nuova specie, *T. murrelli*, agente eziologico della trichinellosi silvestre nel continente nord americano, talvolta importato in Europa;
- un polimorfismo genetico tra le popolazioni di *T. nelsoni* presenti nell'Africa sub-sahariana;
- l'identificazione di *T. pseudospiralis* quale agente eziologico della trichinellosi silvestre nel sud della Francia e il suo ruolo patogeno nell'uomo.

Qualità della vita nei pazienti con epatite cronica da HCV in trattamento con terapia antivirale

Responsabile scientifico
Alfonso Mele (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

È stato avviato uno studio clinico multicentrico su due gruppi di pazienti: pazienti in trattamento per la prima volta per epatite cronica da HCV e pazienti già trattati e nei quali sia stato programmato un nuovo ciclo terapeutico per mancata risposta o ripresa di malattia dopo il ciclo precedente.

Gli obiettivi sono i seguenti:

- valutare la qualità di vita in pazienti con epatite cronica da virus C;
- valutare le modificazioni della qualità di vita durante la somministrazione della terapia antivirale e sei mesi dopo la sospensione della terapia stessa.

La resistenza agli antibiotici come problema emergente: diffusione e meccanismi molecolari

Responsabile scientifico
Annalisa Pantosti (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Il prosieguo del progetto è servito a confermare sostanzialmente i risultati degli anni precedenti: nel nostro Paese la resistenza alla penicillina in *Streptococcus pneumoniae* è moderata, anche se in ascesa (11%), mentre la resistenza alla vancomicina in enterococchi isolati da alimenti di origine animale ha mostrato una significativa diminuzione dopo la sospensione dell'uso di avoparcina. Nel corso del 2000 è stato anche affrontato un altro problema scottante: la ridotta sensibilità ai glicopeptidi (RSG) in *Staphylococcus aureus*. Mentre la "vera" resistenza ai glicopeptidi è rarissima nel mondo e assente nel nostro Paese (secondo dati riguardanti più di 1000 ceppi isolati in diversi laboratori italiani), esistono ceppi che presentano MIC (Minima Inibitoria Concentrazione) per la vancomicina elevate, seppur nei limiti della sensibilità. È stato studiato un focolaio ospedaliero di sepsi in terapia intensiva sostenuto da un unico clone di *S. aureus* con RSG e si è riscontrato che questi ceppi rappresentano un serio problema terapeutico.

Streptococchi e malattie da streptococco

Responsabile scientifico

Christina Helena M. von Hunolstein (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso dell'anno 2000 è continuato lo studio dei fattori di virulenza di GBS (Group B *Streptococcus*). Mediante l'uso di un modello murino è stato messo in evidenza il rilevante ruolo svolto dall'emolisina nella determinazione dell'artrite. È stata inoltre studiata la variabilità genetica del locus codificante per un importante antigene, la proteina C alfa, ed è continuato lo studio delle citochine coinvolte nell'artrite settica.

Per quanto riguarda *S. pyogenes* è stato studiato, anche utilizzando un ceppo di *S. gordonii* esprimente sulla superficie la proteina M6, il ruolo della proteina M nell'invasività di GAS (Group A *Streptococcus*).

Inoltre, è in corso uno studio collaborativo internazionale per paragonare la tipizzazione sierologica tradizionale per la proteina M con il nuovo metodo molecolare di *emm* typing.

È anche iniziato uno studio volto a chiarire possibili relazioni fra l'infezione streptococcica e alcuni disturbi neurologici dell'infanzia e adolescenza come la sindrome di Tourette e i tic.

Studio dei fattori di virulenza di agenti patogeni ad habitat gastrointestinale e delle loro interazioni con le cellule dell'ospite

Responsabile scientifico

Fabiana Superti (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

Sono proseguiti gli studi sul meccanismo dell'attività antivirale della lattoferrina utilizzando come modelli un virus a DNA provvisto di involucro, il virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) e un virus a RNA nudo, il rotavirus. In particolare, al fine di identificare quale porzione della molecola proteica fosse coinvolta nell'azione antivirale, la lattoferrina è stata digerita tramite trattamenti enzimatici, i frammenti proteici ottenuti sono stati purificati e la loro attività è stata saggiata in diversi sistemi *in vitro*. I risultati ottenuti hanno dimostrato una non identità tra le componenti della lattoferrina dotate di attività anti-HSV-1 e anti-rotavirus. Sono in corso ulteriori studi volti ad identificare i peptidi dotati di attività antivirale e a definirne le sequenze aminoacidiche.

Sono state condotte ricerche volte ad analizzare l'influenza dei meccanismi di acido-tolleranza sulle proprietà invasive di isolati clinici di *Listeria monocytogenes*. L'efficienza di entrata e la crescita intracellulare dei ceppi acido-tolleranti sono state valutate *in vitro* utilizzando modelli, quali enterociti e macrofagi, capaci di mimare i sistemi *in vivo*. I risultati di queste ricerche hanno dimostrato come ceppi selvaggi acido-adattati di *Listeria monocytogenes* siano in grado di invadere le cellule intestinali e di proliferare in macrofagi trattati con lipopolisaccaride in modo significativamente più efficiente rispetto a ceppi selvaggi non adattati. L'analisi ultrastrutturale ha dimostrato come la capacità dei ceppi acido-tolleranti di sopravvivere e proliferare all'interno della cellula ospite sia strettamente correlata alla loro capacità di uscire dal fagosoma.

Nell'ambito delle ricerche sulle co-infezioni, è stato studiato l'effetto dell'infezione da rotavirus sulla superinfezione da *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis* in cellule di origine intestinale (Caco-2) I risultati ottenuti hanno messo in evidenza un aumento dell'adesione e dell'internalizzazione batterica nelle cellule pre-infettate con rotavirus, dimostrando come l'infezione virale possa essere un importante fattore favorente le interazioni precoci tra *Yersinia* spp. e le cellule intestinali.

Gli studi sulle caratteristiche di virulenza di isolati clinici di *Enterococcus* spp. hanno evidenziato la capacità, particolarmente di *E. faecalis*, di esprimere il fenotipo slime+ in condizioni di stress. L'analisi genotipica ha evidenziato come dei due geni (ORFde4 e ORFde6) dell'operon *epa*, probabilmente coinvolti nella biosintesi di polisaccaridi, solo ORFde4 sembri necessario per la produzione di slime. Sempre per quanto riguarda la caratterizzazione delle proprietà adesive, sono stati verificati i meccanismi coinvolti nel processo di adesione/invasione di *Enterococcus faecalis* a cellule HeLa. È stato evidenziato come sia i microtubuli che i microfilamenti siano coinvolti nel processo di invasione degli enterococchi e come anche variazioni del pH intracellulare possano influenzare tale processo. L'utilizzo di inibitori di diverse vie ha quindi evidenziato come sia l'endocitosi mediata da recettore che la macropinocitosi potrebbero mediare l'entrata di *E. faecalis* in cellule epiteliali.

Studio della interazione del sistema immunitario con vari agenti infettivi e valutazione del ruolo delle cellule e dei fattori di regolazione che intervengono nel corso dell'immunità naturale e acquisita

Responsabile scientifico
Alessandra Siracusano (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Obiettivo primario della ricerca è stato identificare antigeni nativi e ricombinanti di *E. granulosus* legati allo sviluppo di:

- meccanismi di evasione del parassita dalla risposta immunitaria dell'ospite;
- meccanismi di immunità protettiva;
- reazioni allergiche;
- strategie di immunodiagnosi e monitoraggio immunologico dei pazienti.

È stato dimostrato il ruolo svolto dall'antigene B nei meccanismi di evasione dall'immunità naturale e acquisita dell'ospite. È stata messa in evidenza una associazione tra presenza di IgE specifiche per l'antigene ricombinante EgEF-1 β/δ e manifestazioni allergiche cutanee.

Sono proseguiti gli studi volti alla caratterizzazione molecolare e immunologica degli antigeni ricombinanti HSP70 e ciclofilina. Sono continuati gli studi volti alla produzione di linee T CD4+ specifiche per il liquido cistico e per l'AgB di *E. granulosus* da pazienti con diversa evoluzione clinica della malattia. Tali linee sono state caratterizzate fenotipicamente e dal punto di vista funzionale mediante valutazione citofluorimetrica dell'espressione intracellulare.

Valutazione e prevenzione dei rischi di reintroduzione della malaria in Italia

Responsabile scientifico
Roberto Romi (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta

In seguito all'aumento dei casi di malaria importata in Italia durante l'ultimo decennio e alla segnalazione di casi di malaria in soggetti che non avevano mai soggiornato in Paesi endemici, il progetto si proponeva di valutare i rischi di reintroduzione della malaria in Italia studiando i fattori epidemiologici associati e fornendo il supporto tecnico-scientifico al Servizio Sanitario Nazionale per gli interventi di prevenzione.

Sono stati dunque valutati l'incidenza della malaria nei viaggiatori italiani per le diverse zone d'endemia e la possibilità che si possano verificare casi di malaria autoctona, in relazione alla presenza sul territorio di portatori di gametociti e alla distribuzione dei vettori nelle zone a rischio del nostro Paese.

È stata anche valutata la potenzialità di *Anopheles labranchiae* come vettore di malaria nel bacino del Mediterraneo.

È stata infine messa punto una tecnica di diagnostica molecolare (analisi degli eteroduplex, HDA) per l'identificazione delle specie potenzialmente vettrici di malaria nell'ambito del complesso di specie *Anopheles maculipennis.*

AREA 6 - MALATTIE METABOLICHE, CRONICO-DEGENERATIVE E CARDIOVASCOLARI

Malattia celiaca: meccanismi di tossicità dei peptidi prolamminici. Sorveglianza nazionale delle complicanze gravi

Responsabile scientifico
Massimo De Vincenzi (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

È stato evidenziato che un peptide di 10 aa (p.m. 1156), estratto dal frumento duro, è capace d'inibire l'apoptosi in cellule intestinali Caco-2, indotta da peptidi di cereali notoriamente tossici per i celiaci.

Inoltre, per quanto riguarda il Registro delle complicanze, il campione arruolato è costituito dal 72,8% di pazienti di sesso femminile e dal 27,2% di sesso maschile. Qualche differenza emerge per l'età alla diagnosi, che è in media di 30,1 anni. Per tutti i casi, la diagnosi è stata suffragata da un esame istologico su biopsia della mucosa intestinale. Circa l'80% dei casi sono stati diagnosticati presso il centro segnalatore. Nella maggior parte dei casi (80,5%) la motivazione principale alla diagnosi è stata la presenza di sintomi o segni clinici suggestivi con qualche differenza per sesso.

La diagnosi effettuata per la presenza di patologia associata è risultata più frequente negli uomini. Nessuna differenza significativa tra i due sessi è emersa riguardo alla frequenza di diagnosi per familiarità di I° grado per celiachia (M 7%, F 4,8%).

Radicali liberi e malattie degenerative: fisiopatologia dell'ossido di azoto e di specie reattive dell'azoto

Responsabile scientifico
Maurizio Minetti (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività è stata focalizzata allo studio dei meccanismi biochimici e di *signalling* del perossinitrito (ONOO-), un ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra radicale NO e superossido e coinvolto nel danno tissutale di numerose patologie degenerative.

La conoscenza delle sue reazioni con i componenti cellulari è alla base di molte strategie terapeutiche miranti a rallentare o a prevenire tali patologie.

Nel 2000 è stato dimostrato che il segnale di fosforilazione in tirosina indotto dal perossinitrito su alcune *src* chinasi coinvolge almeno due differenti meccanismi: l'ossidazione reversibile di cisteine regolatorie nel caso di *hck* e, nel caso di *lyn*, la modifica probabilmente irreversibile di uno o più aminoacidi importanti nella attivazione dell'enzima (probabili candidati tirosine e triptofani). Inoltre, *hck* precedentemente attivata è in grado di attivare *lyn*, rendendo le cisteine uno dei più importanti siti regolatori di queste chinasi.

È stato inoltre dimostrato che il perossinitrito interagisce con l'emoglobina come perossido formando ferrylEmoglobina, radicali tirosina e nitrotirosine. Mediante spettroscopia di massa (LC/ES/MS) sono stati caratterizzati i residui di tirosina coinvolti nella formazione di nitrotirosine. Dal punto di vista biologico, la reazione con l'emoglobina è probabilmente una delle più importanti reazioni di detossificazione del perossinitrito nel sangue, essendo in grado di inibire la nitrazione delle tirosine di target sia eritrocitari sia extracellulari.

Ruolo di alcuni fattori biochimici e metabolici nella patogenesi delle complicanze croniche del diabete mellito

Responsabile scientifico
Angela Maria Buongiorno (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

La ricerca si è articolata nei seguenti obiettivi:

- studio in ratti, resi diabetici, sulla correlazione tra iperglicemia e alterazioni biochimico-metaboliche nei tessuti e fluidi biologici;
- studio dell'effetto antagonista della D-lysina sulla formazione degli acidi grassi essenziali (AGE) nei tessuti e nei fluidi biologici con possibile riduzione del danno da iperglicemia;
- studio dell'effetto di un aumento del metabolismo della glucosamina sulla produzione, captazione e sul ciclo futile del glucosio in ratti diabetici e normali.

L'iperglicemia colpisce, virtualmente, tutti i tessuti e gli organi e può provocare alterazioni biochimiche strutturali tali da causare lo sviluppo di molte delle complicanze diabetiche.

È stata accertata la correlazione *in vivo* tra presenza di complicanze e concentrazione di AGE circolanti e tessutali in animali da esperimento, resi diabetici per pancreatectomia sub-totale (90%).

È stato, inoltre, verificato *in vivo*, ma in modo parziale, ciò che era stato già dimostrato *in vitro*, cioè la capacità della D-lysina di sottrarre attivamente le molecole di glucosio reattivo (forma aperta "aldoso" con i gruppi carbossilici liberi) ai siti di reazione proteici, riducendo l'estensione della glicazione non enzimatica. Infine, sono stati condotti nuovi esperimenti per approfondire i meccanismi di azione della glucosamina *in vivo*.

Ulteriori ricerche saranno necessarie per chiarire il suo ruolo farmacologico nella malattia diabetica.

Ruolo di fattori endogeni ed esogeni nello sviluppo di iperlipidemie e loro sequele cronico-degenerative

Responsabile scientifico
Alfredo Cantafora (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

È stato portato a termine uno studio su individui affetti da calcolosi colesterolica in cui si dimostra che l'epitelio della cistifellea riduce di molto il riassorbimento di colesterolo e di fosfolipidi biliari.

Nell'ambito di questo progetto è stato anche studiato il ruolo del tocoferolo sul metabolismo di LDL ossidate (in cellule epiteliali) e il ruolo del 17β-estradiolo sul metabolismo di chilomicroni ossidati (in cellule THP-1). Sono state inoltre studiate, in soggetti italiani, le mutazioni del gene ABCA1, che codifica una proteina di trasporto trans-membrana e causa un grave deficit familiare di HDL.

Studio dei meccanismi patogenetici della adrenoleuco-distrofia (ALD) e dei meccanismi che accelerano la mielinogenesi

Responsabile scientifico
Serafina Salvati (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito della linea di ricerca si è valutato il ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi cerebrale dell'ALD. Si è studiato in 17 pazienti, suddivisi nei differenti fenotipi, l'ossidabilità delle lipoproteine plasmatiche a bassa densità (LDL).

I risultati ottenuti hanno dimostrato un'aumentata suscettibilità all'ossidazione delle LDL plasmatiche nei pazienti rispetto al controllo e il grado di ossidabilità si correla con la severità del fenotipo. I parametri ossidativi di alcuni pazienti sono stati rivalutati dopo tre mesi di trattamento con la simvastatina, uno dei più recenti approcci terapeutici dell'ALD.

L'efficacia di questa sostanza nel diminuire l'ossidabilità delle LDL plasmatiche nei pazienti in trattamento, mette in luce un ulteriore effetto di questa terapia farmacologica. Parallelamente studi *in vitro*, in colture di linee cellulari di glioblastoma di ratto (C6), hanno dimostrato che alcuni acidi grassi esogeni sono in grado di modulare l'espressione genica di alcune proteine della mielina.

I risultati ottenuti, oltre ad aggiungere importanti informazioni scientifiche, possono dare indicazioni per nuove proposte terapeutiche.

Studio di patologie croniche non infettive associate a risposte immunitarie con prevalente polarizzazione TH1 o TH2

Responsabile scientifico
Gabriella Di Felice (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto si articola essenzialmente su due modelli patologici: le malattie allergiche e le malattie infiammatorie croniche intestinali.

- Malattie allergiche:
  - è stata completata la caratterizzazione biochimica e immunologica dell'allergene maggiore della specie *Cupressus arizonica*, incluso il ruolo dei glicani associati alla molecola;
  - è stato messo a punto e studiato un modello animale per la produzione di anticorpi IgE, IgG totali e sottoclassi IgG specifici per allergeni nativi e ricombinanti; in questo modello e in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) di soggetti allergici sono state valutate le caratteristiche immunogeniche e allergeniche di un allergene ricombinante di *Parietaria judaica*.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali:
  - si è approfondito l'aspetto della regolazione della risposta immunitaria mucosale;
  - valutando la produzione delle citochine regolatorie IL-10 e TGF-β e le relazioni fra queste due citochine, si è evidenziata una diversa modulazione della produzione di TGF-β nel morbo di Crohn rispetto alla colite ulcerosa.

La possibilità di modulare l'apoptosi e la produzione ci citochine infiammatorie e regolatorie è stata valutata in modelli murini di colite sperimentale.

È stata dimostrata la capacità della subunità B della tossina colerica, somministrata per via orale, di prevenire l'induzione di colite e di indurre la remissione completa della colite in atto. A livello della mucosa intestinale dei topi trattati e guariti si evidenzia la riduzione della produzione delle citochine effettrici e un aumento dell'apoptosi dei linfociti T.

Studio di patologie endocrino-metaboliche su base autoimmune. Valutazione dei principali fattori di rischio familiari e ambientali

Responsabile scientifico
Mariella Sorcini (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività del 2000 ha riguardato prevalentemente lo studio dell'associazione tra diabete e tireopatie autoimmuni in gravidanza e la stesura delle linee guida per la diagnosi precoce dell'ipotiroidismo congenito, data l'importanza che gli ormoni tiroidei svolgono sul metabolismo e sul normale sviluppo del sistema nervoso nella vita fetale e in epoca neonatale. In tale ottica, è stato possibile accertare che la presenza di diabete in gravidanza (diabete gestazionale) rappresenta un fattore di rischio per una condizione di ipofunzione tiroidea anche subclinica.

Tali risultati trovano immediata applicazione per la salute pubblica in quanto sottolineano l'importanza dello screening in gravidanza della funzionalità tiroidea materna al fine di garantire un normale sviluppo neuropsichico del nato. Per ciò che riguarda la stesura delle linee guida per l'ipotiroidismo congenito,

queste rappresentano un contributo importante per la standardizzazione e l'ottimizzazione delle procedure dello screening neonatale tiroideo che, da circa dieci anni, viene attuato in Italia sulla totalità dei nati.

AREA 7 - GENETICA UMANA

Difetti genetici dello sviluppo osseo: basi molecolari

Responsabile scientifico
Piero Augusto Battaglia (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

Il risultato di maggior impegno dell'Istituto nel campo della genetica umana è stato raggiunto anche grazie alla collaborazione con l'Università degli Studi di Verona. Infatti, mediante analisi di *linkage-disequilibrium*, basato su sequenze del DNA genomico di oltre 500 pazienti, è stato individuato sul cromosoma 11 umano un locus correlato geneticamente all'insorgenza dell'asma grave. È in corso l'analisi per individuare singoli geni implicati nei pathways genetici mutati alla base dell'insorgenza dell'asma.

Inoltre, è stato costruito un saggio, basato sulla Polymerase Chain Reaction (PCR) competitiva, in grado di misurare con grande sensibilità la quantità dell'RNA messaggero per i recettori dell'FGF implicati nelle craniosinostosi, sia nei tessuti umani che nelle cellule in coltura.

Epidemiologia genetica

Responsabile scientifico
Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguita l'attività legata al Registro dei gemelli italiani. Sono attualmente in corso tre studi di popolazione che si avvalgono del Registro: il primo riguarda la sclerosi multipla e si avvale della collaborazione di centri di diagnosi dislocati su tutto il territorio nazionale, il secondo riguarda la celiachia e vede la partecipazione delle associazioni dei celiaci, il terzo riguarda la malattia di Alzheimer, con il coinvolgimento di gruppi di ricerca dell'Istituto e dei Registri relativi ai soggetti affetti (regioni Lazio e Toscana).

È stata ultimata l'analisi di uno studio sull'asma e sulle allergie che coinvolge la popolazione in età pediatrica tra i gemelli arruolati nello studio SIDRIA; utilizzando sistemi di equazioni strutturali si sta valutando la componente genetica e ambientale della patologia allergica.

Sono stati svolti, inoltre, diversi studi nell'area delle malattie cronico-degenerative, il cui obiettivo principale è quello di indagare sull'associazione familiare delle patologie e la relazione tra la suscettibilità genetica e altri fattori di rischio, in particolare riguardo a lupus eritematoso sistemico (LES) e leucemie.

Nell'ambito della collaborazione esistente con l'Ospedale Maggiore di Milano sulla emocromatosi genetica (Progetto "Storia naturale, terapia e prevenzione delle epatopatie acute e croniche"), è stato messo a punto il questionario per l'acquisizione dei dati relativa al case-only study per la valutazione dell'interazione tra condizione di eterozigosi per l'emocromatosi e infezione da *Hepatitis C Virus* (HCV) nello sviluppo dell'epatocarcinoma ed è stato condotto uno studio pilota al riguardo.

Identificazione di marcatori genetici per la diagnosi precoce di malattie ereditarie e di predisposizione a malattie poligenico-multifattoriali

Responsabile scientifico
Domenica Taruscio (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività si è incentrata su tematiche inerenti la genetica umana e le malattie rare. In particolare:

- è stata effettuata la caratterizzazione molecolare del cromosoma umano 17p12: in questa regione è stato identificato il gene hPer1 e analizzato la regione regolativa. Inoltre, nelle regioni limitrofe a 17p12 è stato caratterizzato e mappato il gene VAMP2/SYB2;
- è stata effettuata un'analisi comparativa di genomi complessi con identificazione di aberrazioni cromosomiche in tumori rari;
- è stato attivato il progetto relativo all standardizzazione e assicurazione di qualità dei test genetici (DL.vo 502/92): è stato riversato particolare impegno nella realizzazione di questo progetto (al quale partecipano 80 laboratori pubblici nazionali) con analisi molecolari e di citogenetica;
- è stato attivato il Registro Nazionale Malattie Rare (MR), istituito con DM del 24/4/2000 (*GU* n. 131 del 7/6/2000) il cui scopo è di ottenere informazioni accurate sulla epidemiologia delle MR;
- è stato attivato dalla Commmissione Europea il progetto Network of Public Health Institutions on Rare Diseases (NEPHIRD) che prevede la realizzazione di una rete collaborativa fra i Paesi europei e EU-associati impegnati nelle MR;
- è assicurata la partecipazione mensile all'attività dell'EMEA; presso di essa, infatti, è stato istituito il Comitato per la Valutazione dei Farmaci Orfani (COMP) (Regolamento 141/2000 Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa), il cui compito è quello di designare un prodotto come "orfano".

Sindromi talassemiche: prevenzione, diagnosi e nuovi approcci terapeutici

Responsabile scientifico
Adriana Massa (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 l'attività di ricerca si è sviluppata prevalentemente nel settore relativo ai nuovi approcci per il trattamento della β-talassemia. Sono stati resi noti i dati degli studi *in vitro* in condizioni controllate sugli effetti dei fattori di crescita, in particolare del *kit ligand* (KL), sulla riattivazione dell'emoglobina fetale in età adulta (HbF). È stato dimostrato che il KL esercita invece un'azione dose-dipendente sulla riattivazione della HbF, che viene potenziata in maniera significativa da inibitori delle deacilasi degli istoni, come il Na Butirrato o il tricostatina (TSA). In continuità con questo argomento sono iniziati studi in cui l'effetto del KL viene saggiato in associazione a corticosteroidi: i dati preliminari indicano una potenziale applicazione nella terapia della β-talassemia.

Sono stati resi noti i risultati di uno studio, effettuato in collaborazione con la Divisione di Ematologia dell'Ospedale S. Eugenio di Roma, in cui è stato evidenziato che una sostanza chimica, la idrossiurea (HU), si dimostra efficace nel trattamento di pazienti con ematopoiesi extramidollare recidivi alla radioterapia. Nel corso del trattamento con idrossiurea si aveva un miglioramento del quadro clinico, un significativo aumento della emoglobina totale e della emoglobina fetale, una diminuzione della eritropoiesi inefficace e una regressione delle masse midollari con un recupero della qualità di vita.

Studio di malattie ereditarie causate da difetti nel catabolismo degli sfingolipidi

Responsabile scientifico
Anna Maria Vaccaro (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguita la ricerca sulla patogenesi delle malattie lisosomiali (in particolare, malattie di Gaucher, Krabbe e Nieman-Pick), caratterizzate dall'accumulo lisosomiale di sfingolipidi per un blocco nella loro degradazione causato da mutazioni degli enzimi idrolitici, le sfingolipidi-idrolasi, o dei loro attivatori, le saposine A, B, C e D. A causa della loro eterogeneità clinica e della sintomatologia estremamente variabile, è di fondamentale importante conoscere le basi biochimiche e molecolari di queste malattie per caratterizzare le specifiche alterazioni correlate alle diverse varianti cliniche. Le ricerche hanno evidenziato nuove proprietà delle sfingolipidi-idrolasi e delle saposine, che hanno permesso sia di ricavare nuovi modelli per la degradazione degli sfingolipidi che di elaborare metodologie avanzate per l'identificazione di queste proteine in vari tessuti umani al fine di eseguire diagnosi precoci di malattie lisosomiali. In questo

ambito è stata svolta una vasta attività di consulenza diagnostica per le suddette malattie in collaborazione con gli IRCCS, le cliniche neurologiche e gli ospedali pediatrici.

È stato infine aggiornato e ampliato il Registro Nazionale Gaucher, che fu istituito per raccomandazione del "Gruppo di lavoro sugli interventi terapeutici per la malattia di Gaucher", ricostituito presso il Ministero della Sanità con DM 11/1/1995.

AREA 8 - SANGUE

Anemie emolitiche ereditarie associate a difetti enzimatici e di membrana dei globuli rossi: diagnosi e prevenzione

Responsabile scientifico
Anna Salvati (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto riguarda le anemie emolitiche associate ai difetti enzimatici e di membrana più comuni nella popolazione:

- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD);
- sferocitosi (HS) ed ellissocitosi (HE) ereditarie.

Gli studi sono stati condotti in collaborazione con centri universitari e ospedalieri su pazienti affetti da anemia emolitica acuta o cronica.

Sono stati elaborati protocolli diagnostici con diversi livelli di efficienza, basati su test biochimici e molecolari. In particolare, per il deficit di G6PD è stata valutata la sensibilità clinica del saggio enzimatico per le varianti comuni G6PD Mediterranea e G6PD Seattle, e sono stati messi a punto metodi di screening molecolare (amplificazione allele-specifica) per le stesse varianti. Il protocollo elaborato è stato convalidato su 92 casi, dei quali 60% con la G6PD Mediterranea, 20% con la G6PD Seattle e 20 % con diverse varianti molecolari meno comuni. Nell'ambito della stessa casistica sono state anche caratterizzate due varianti mai descritte nella popolazione italiana.

Per l'HS e l'HE è stato messo a punto un protocollo comprendente:

- analisi morfologica e di fragilità osmotica;
- valutazione elettroforetica delle proteine del membranoscheletro;
- studio dell'equilibrio di associazione della spettrina;
- analisi della mappa peptidica della spettrina.

L'applicazione del protocollo a 42 casi ha consentito di valutare l'efficienza diagnostica ai diversi livelli e di caratterizzare anomalie strutturali e funzionali della membrana eritrocitaria associate ad HS e HE o alla combinazione di tali difetti genetici con altre malattie ereditarie dei globuli rossi (per esempio, talassemia e deficit di G6PD).

Basi cellulari e molecolari della megacariocitopoiesi e trombocitopoiesi in condizioni fisiologiche e patologiche

Responsabile scientifico
Cristiana Chelucci (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito di questo progetto finalizzato si è concluso lo studio del ruolo svolto dalla chemochina SDF-1a sulla differenziazione/maturazione megacariocitaria. Progenitori ematopoietici CD34+ coltivati in presenza di trombopoietina (TPO) e SDF-1a danno origine ad una popolazione megacariocitaria pura che mostra un aumento del contenuto di DNA (polipoidia) e del numero di lovi nucleari significativamente maggiore rispetto alle colture con il solo TPO. L'effetto osservato è dose-dipendente e non influenza la proliferazione. Inoltre SDF-1a induce un significativo aumento della formazione di "propiastrine" e promuove la migrazione delle cellule megacariocitarie. Inoltre SDF-1a non modula l'espressione dei

marcatori di membrana specifici megacariocitari, a dimostrazione che la differenziazione e la polipoidizzazione sono eventi indipendentemente regolati.

È stato inoltre avviato lo studio del ruolo di vascular endothelial growth factor (VEGF) sulla modulazione dell'espressione di mRNA e di proteine, di fattori anti- e angiogenici nella differenziazione/maturazione dei *lineage* megacariocitario, eritroide, monocitario e granulocitario.

Basi cellulari e molecolari della megacariocitopoiesi e trombopoiesi in condizioni fisiologiche e patologiche

Responsabile scientifico
Hamisa Jane Hassan (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Sono stati effettuati studi *in vitro* sulla megacariocitopoiesi e la trombopoiesi, con l'obiettivo di identificare strategie alternative o di supporto alla trasfusione di concentrati piastrinici nei pazienti trombocitopenici. In particolare, è stata valutata la capacità di generare megacariociti maturi e piastrine.

Lo schema sperimentale adottato ha previsto:

- purificazione di cellule staminali e progenitrici emopoietiche da sangue periferico e cordonale attraverso tecniche di separazione immuno-magnetica;
- allestimento di colture liquide *serum-free* contenenti trombopoietina (Tpo), il fattore di crescita specifico per il *lineage* megacariocitario;
- analisi fenotipica delle cellule a vari giorni di coltura tramite studio della morfologia in microscopia ottica e studio dei marcatori di membrana specifici e dei livelli di ploidia in citometria a flusso;
- indagini quantitative e qualitative sulle piastrine rilasciate nel mezzo di colture attraverso citometria a flusso previa marcatura con anticorpi specifici e attivazione con trombina;
- valutazione dei principali modulatori proteici della megacario-citopoiesi attraverso dosaggio immunoenzimatico nel mezzo di coltura di: Fattore piastrinico 4 (PF4), β-tromboglobulina (β-TG) e Fattore di von Willebrand (vWF);
- analisi del ciclo cellulare mediante microscopia in fluorescenza previa marcatura con anticorpi specifici diretti contro proteine coinvolte in tale processo (Ciclina D3 e Ciclina B1);
- studio dell'espressione di alcuni geni coinvolti nel differenziamento megacariocitario (GATA-1 e NF-E2) attraverso estrazione degli RNA e RT-PCR;
- studio della migrazione cellulare con l'impiego di SDF-1α, una chemochina stromale implicata nei processi di rilascio in circolo delle cellule mature e di *homing* nel midollo delle cellule trapiantate, e attraverso colture di cellule umane endoteliali (HUVEC).

I risultati ottenuti hanno evidenziato che i livelli di ploidia e di produzione piastrinica nei megacariociti derivati da cordone sono inferiori ai corrispettivi valori riscontrati nelle cellule derivate da periferico. È stato, inoltre, dimostrato che queste ultime, coltivate in presenza di SDF-1α, aumentano il loro contenuto di DNA attraverso un segnale mediato dal CXCR4. È stata, quindi, ipotizzata una correlazione tra queste due osservazioni. Le ricerche sono state indirizzate sulle basi molecolari del differenziamento megacariocitario e proseguiranno per l'anno 2001.

Le cellule staminali e i progenitori ematopoietici normali e neoplastici: sviluppo di modelli innovativi di ricerca di base e applicativa

Responsabili scientifici:
Cesare Peschle, Mauro Valtieri (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Il punto critico per la esecuzione del progetto è risultato essere l'isolamento delle cellule CD34+KDR+ a partire dai tessuti compromessi dal processo leucemico, cioè midollo osseo e sangue periferico. È stata

recentemente messa a punto una strategia di purificazione in due fasi che permette di raggiungere una purezza del 85-95% di cellule staminali ematopoietiche CD34+KDR+. Questa metodologia consiste in una fase di arricchimento mediante colonnine Miltenyi, anticorpo anti-KDR biotinilato, anticorpi antiobiotina coniugati a microbiglie magnetiche e successivo *cell sorting* delle cellule ottenute dopo ulteriore marcatura con streptoavidina FITC. Le cellule staminali ottenute possono quindi venire analizzate per FISH allo scopo di definire, in modo inequivocabile, la loro compromissione leucemica, nel caso risultassero positive per il marcatore molecolare specifico, oppure la loro normalità, quando si dimostrassero negative per il marcatore molecolare stesso. La definizione della compromissione o normalità del compartimento staminale nei differenti tipi di leucemia porterà alla definizione di approcci terapeutici differenziati e ottimizzati per la totale eradicazione delle patologie specifiche. Ad esempio, se nel caso delle leucemie mieloidi croniche le cellule staminali ematopoietiche risultassero compromesse, la terapia dovrebbe focalizzarsi su trapianti allogenici o su autotrapianti dopo la separazione delle cellule staminali ematopoietiche normali. Nel caso di leucemie acute, in cui la componente staminale ematopoietica risultasse normale, si potrebbe adottare una chemioterapia ablativa seguita da autotrapianto delle cellule staminali normali.

Colture unilinea di cellule dendritiche, monocito/macrofagiche e linfocitarie derivate da progenitori emopoietici umani

Responsabili scientifici:
Elisabetta Montesoro, Elvira Pelosi (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

- Differenziamento *unilineage* dendritico
  Le caratteristiche delle cellule dendritiche (DC) derivate da progenitori ematopoietici, secondo il protocollo differenziativo, sono state confrontate con quelle di DC ottenute per differenziazione *in vitro* di monociti maturi isolati da sangue periferico o dei loro precursori. Le tre popolazioni cellulari mostrano la stessa attività di Autigan Presenting Cells (APC), nonostante quella derivata da monociti maturi risulti contenere una percentuale maggiore di cellule positive per le molecole costimolatorie (CD40, CD80, CD86). Anche relativamente alla produzione e al rilascio di citochine non è stata rilevata una differenza significativa tra le tre popolazioni, ad eccezione del TNFα che risulta maggiormente prodotto dalle DC ottenute per differenziazione secondaria dai monociti.
- Differenziamento *unilineage* monocitario
  È stato utilizzato il sistema differenziativo macrofagico per la realizzazione di studi relativi al metabolismo del ferro. In particolare, le ricerche hanno consentito di mostrare, durante il differenziamento da monocita a macrofago, un'induzione dell'espressione e dell'attività delle due proteine *iron regulatory protein* 1 e 2, che agiscono da controllori dell'espressione delle varie proteine implicate nel metabolismo del ferro (ferritina, recettore della transferrina, Nramp2 e ferroproteina). Tali osservazioni hanno delle implicazioni potenziali per la comprensione del ruolo svolto dai macrofagi nello stoccaggio e riciclaggio del ferro in condizioni fisiologiche e patologiche.

Il danno ossidativo nell'invecchiamento dell'eritrocita: studio metabolico e strutturale

Responsabile scientifico
Patrizia Caprari (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Lo scopo della ricerca era di valutare il danno ossidativo dell'eritrocita in diverse condizioni di invecchiamento, sia fisiologico che *in vitro*, per chiarire i meccanismi cellulari che determinano la rimozione dal circolo.

In particolare, è stata studiata la sensibilità allo stress ossidativo di globuli rossi con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), un difetto ereditario del globulo rosso associato ad episodi di anemia emolitica acuta indotti da farmaci, infezioni e fave. Sono stati studiati eritrociti con difetti di G6PD dovuti

a diverse mutazioni genetiche: G6PD Mediterranea, una variante di classe II con grave carenza di attività enzimatica associata a rischio rilevante di crisi emolitiche, e G6PD Seattle, una variante di classe III con attività enzimatica più alta ed espressione clinica minore. Gli eritrociti con G6PD Med risultano essere particolarmente danneggiati dallo stress ossidativo sia per quanto riguarda le capacità ossidoriduttive, in quanto presentano livelli costantemente diminuiti di GSH, sia per l'integrità della membrana eritrocitaria poiché, oltre alle modificazioni della spettrina, è anche evidente una degradazione della proteina integrale banda 3. Gli eritrociti con G6PD Seattle presentano livelli di GSH più elevati e una minore sensibilità agli agenti ossidanti confrontabile con quella dei controlli.

Inoltre, è stato effettuato uno studio su pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare grave per valutare la denaturazione ossidativa degli eritrociti in presenza o meno del trattamento di LDL-aferesi. Sono stati osservati un aumento della ossidabilità delle LDL nei pazienti rispetto ai controlli e una significativa riduzione di ossidabilità dopo trattamento con LDL-aferesi. È stata riscontrata una diminuzione del danno ossidativo in seguito al trattamento e l'attivazione dei sistemi di detossificazione, come l'aumento del contenuto di GSH intraeritrocitario.

Manipolazione *in vivo* e/o *in vitro* della cellula staminale emapoietica per migliorare l'attecchimento nel trapianto con sangue perinatale o in assenza di mieloablazione

Responsabile scientifico
Anna Rita Franco Migliaccio (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

La cellula staminale emopoietica, con la sua capacità autoreplicativa e di differenziazione in tutti gli elementi del sangue, è al centro della terapia trasfusionale e del trapianto di midollo. Per quanto riguarda strettamente il campo della terapia trasfusionale, è particolarmente importante identificare i meccanismi che regolano la produzione di emazie e di piastrine.

Queste due linee differenziate condividono molti elementi di controllo. Nel corso del 2000 è stato dimostrato che questi elementi coinvolgono la generazione di un precursore comune bipotente eritro-megacariocitario. Questo precursore è stato identificato sia nei tessuti normali che durante il differenziamento indotto *in vitro* ed è coinvolto nella risposta dell'animale allo stress anemico, alla stimolazione eritroide con l'ormone specifico eritropoietica, nonché nel meccanismo di compensazione del deficit genetico da insufficiente trascrizione del fattore eritroide-specifico Gata-1.

Nell'ambito dei meccanismi molecolari, che accompagnano il differenziamento della cellula staminale in cellule eritroidi, è stato caratterizzato che la subunità trasducente del recettore per l'interleuchina 3 ha una regolazione bifasica e che è attivata dall'eritropoietica in cellule non differenziate mentre ne è inibita in cellule in fase di maturazione.

Nell'ambito dei trapianti con sangue di cordone, è proseguita l'attività di ricerca ormai pluriennale in questo campo dimostrando che il parametro che meglio correla con la velocità di attecchimento mieloide e piastrinico è la dose di cellule progenitrici trapiantate per unità di peso corporeo. Questa dimostrazione è stata possibile mettendo a punto una tecnica estremamente standardizzata di saggio clonogenetico, che ha consentito una valutazione costante nel tempo di questo parametro in laboratorio con una deviazione standard della media dei valori inferiori al 10%.

Il paragone del recupero dopo scongelamento delle cellule progenitrici e dei loro precursori ha, inoltre, consentito di stabilire che le tecniche di criopreservazione usate attualmente dalle banche di cordone potrebbero ancora essere migliorate, permettendo l'utilizzo di unità che sono ora classificate come contenere una dose cellulare non soddisfacente per il trapianto. Sempre nell'ambito del trapianto con sangue di cordone, un ulteriore risultato ottenuto è costituito dalla dimostrazione che il repertorio di cloni T presenti alla nascita è oligoclonale, fornendo una base cellulare per bassa immunogenicità di questa sorgente di cellule staminali.

Meccanismi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi: indagini su cloni di progenitori umani in colture unicellulari unimultilinea

Responsabile scientifico
Marco Gabbianelli (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio su cloni di progenitori umani purificati generati da colture unicellulari eritroidi ha dimostrato, in maniera inequivocabile, che è possibile, utilizzando contemporaneamente *kit ligand* (KL) e sodio butirrato (NaB), ottenere una riattivazione delle sintesi di HbF nell'adulto normale fino quasi al 50%, aprendo così la strada ad un possibile impiego clinico nelle terapia delle β-emoglobinopatie. Sulla base dei risultati ottenuti, è stato avviato uno studio sui possibili fattori trascrizionali coinvolti (TAL-1, ELKF, FLKF), tuttora in corso, nell'intento di analizzare i meccanismi molecolari alla base di questa riattivazione.

È stato, inoltre, messo a punto un sistema di trasfezione genica sulle singole cellule utilizzando vettori retrovirali con il gene per la *Green Fluorescence Protein* (GFP), la cui espressione permette il monitoraggio delle cellule trasfettate al microscopio a fluorescenza. In questo modo, sono stati effettuati esperimenti di trasfezione con il gene per le proteine di fusione PML/RARα nei progenitori ematopoietici normali; i risultati indicano che l'espressione di questo gene è in grado di indurre un fenotipo leucemico promielocitico indipendentemente dal programma differenziativo intrapreso.

I segnali di trasduzione della proliferazione e del differenziamento ematopoietico: (I) dissezione e isolamento di domini glicolipidici di membrana, (II) studio biochimico-funzionale di complessi proteici trascrizionali

Responsabili scientifici:
Massimo Sargiacomo, Isabella Parolini, Luigi Vitelli (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta

Gli studi biochimici/dissettivi sui microdomini e le caveole di plasma membrana hanno aggiunto nuove informazioni su segnali chiave della regolazione funzionale di vari modelli cellulari:

- i risultati sul ruolo dei gangliosidi e dell'lck nei microdomini durante l'attivazione dei linfociti T consolidano ulteriormente le conoscenze sull'argomento;
- la dimostrazione di una interazione diretta tra un dominio della caveolina -3 (muscolo specifica) e il distroglicano;
- le modifiche trasduzionali in caveole cardiache attraverso lo stimolo norepinefrinico.

Studi *in vitro* e *in vivo* dei meccanismi di controllo cellulari e molecolari delle capacità autoreplicative e proliferative della cellula staminale ematopoietica

Responsabile scientifico
Giovanni Migliaccio (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Sintesi dell'attività svolta

Durante il 2000 l'attività di ricerca si è articolata in numerosi progetti ruotanti intorno al controllo della proliferazione delle cellule staminali sia adulte che neonatali. Un modello *in vivo* di recupero dopo anemia indotta da fenil-idrazina ha permesso di purificare l'ultimo progenitore comune alla linea eritroide e megacariocitaria e di caratterizzarne la capacità proliferativa.

L'eterogeneità del patrimonio T linfocitario in sangue neonatale è stata analizzata mediante RT-PCR e SSCP del *T-Cell Receptor*. La presenza di uno spettro di espressione del *T-Cell Receptor*, che varia da oligoclonale a fortemente policlonale ed equivalente ad un adulto, indica che il numero totale di cloni linfocitari presenti nel periodo neonatale è estremamente variabile. Questa potrebbe essere una delle cause sia della bassa alloreattività che della eterogeneità nella risposta linfocitaria contro l'ospite del sangue cordonale rispetto al midollo osseo adulto.

La stabilità nel tempo di geni trasfettati in linee cellulari (K562) mediante vettori retrovirali è stata analizzata allo scopo di valutare i rischi e la fattibilità di terapie geniche che propongano la trasfezione della cellula staminale. Il progressivo silenziamento dei geni trasfettati sottolinea la necessità di modificare i vettori utilizzati per la terapia genica.

La regolazione dei recettori per l'interleuchina 3, durante il differenziamento eritroide, è stata studiata in un modello di differenziamento murino composto da un pannello di linee cellulari (32D) fattore dipendente. La comparsa del fenotipo eritroide è legata all'attivazione del recettore per l'eritropoietina e alla selettiva scomparsa della catena β (comune), ma non di quella α(specifica) del recettore per l'IL-3.

L'esperienza di citofluorimetria e di separazione cellulare si è concretizzata in studi in collaborazione con altri laboratori, che riguardano sia l'apoptosi che il metabolismo lipidico in cellule neuronali.

Valutazione della qualità e sicurezza delle immunoglobuline umane ad uso terapeutico

Responsabile scientifico
Giuliano Gentili (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività di ricerca si è indirizzata verso tre tematiche principali:

- standardizzazione di metodiche di amplificazione di acidi nucleici (NAT):
- organizzazione di due studi di valutazione esterna di qualità delle metodiche NAT, indirizzati alle ditte che commercializzano emoderivati in Italia; partecipazione a uno studio collaborativo internazionale, organizzato dal National Institute for Biological Standards and Controls (NIBSC), per la calibrazione di sei preparazioni di HCV RNA di diverso genotipo contro lo standard internazionale; partecipazione a due studi di *proficiency* organizzati dall'European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) per valutare la competenza degli Official Medicines Control Laboratories (OMCL) rispetto all'applicazione del NAT per la ricerca di HCV RNA nei plasma pool destinati al frazionamento;
- studi di convalida: convalida delle metodiche analitiche utilizzate nel controllo dei plasma pool per i marcatori virali HBsAg, anti-HIV 1/2, anti-HCV e HCV RNA; messa a punto e convalida di una metodica per la ricerca di B19 DNA;
- studi di sicurezza virale: proseguimento dello studio per la valutazione della presenza di HHV-8 nel plasma raccolto in regioni italiane ad alta prevalenza di anticorpi diretti contro questo virus erpetico; conduzione di un'ulteriore indagine per valutare la reale prevalenza di virus TT nei donatori italiani.

AREA 9 - SALUTE DELLA POPOLAZIONE E SERVIZI SANITARI

Abuso e dipendenza da tabacco e sostanze stupefacenti

Responsabile scientifico
Piergiorgio Zuccaro (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Per tutto l'anno 2000 sono proseguite le ricerche riguardanti la messa a punto, la standardizzazione e il confronto di metodiche per l'analisi di farmaci e sostanze d'abuso in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali.

In particolare:

- è proseguito il campionamento e l'analisi di capelli di soggetti con un episodio di overdose. I risultati mostrano interessanti correlazioni fra l'episodio di overdose e fattori di rischio;
- sono stati eseguiti, in collaborazione con l'ospedale Policlinico Borgo Roma di Verona, i dosaggi ematici e urinari della cotinina su soggetti fumatori attivi e passivi per valutare il grado di esposizione al fumo di sigarette. L'analisi dei risultati ha dimostrato che la concentrazione ematica

di cotinina è risultata direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate. Un altro studio, in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma, è stato eseguito su "Fumo passivo come fattore di rischio della bronchiolite". È in corso l'elaborazione statistica dei dati;

- è stata effettuata la messa a punto di un metodo per l'analisi del lorazepam nel plasma e nelle urine in GC/MS;
- una metodica in LC/MS ha permesso l'analisi contemporanea dell'eroina e di tutti i suoi metaboliti;
- sono stati elaborati metodi analitici al fine di accertare l'eventuale stato di tossicodipendenza, disporre di metodi di riferimento, individuare possibili indicatori biochimici utili negli studi epidemiologici.

Costituzione di una base di dati sanitari

Responsabile scientifico
Riccardo Capocaccia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Le principali attività svolte sono state le seguenti:

- acquisizione e organizzazione dei dati sulla mortalità per tumore nei Paesi europei;
- analisi, progettazione e sviluppo di una base di dati di sopravvivenza dei pazienti di tumore in relazione ai progetti EUROCARE e ITACARE.

Epidemiologia della salute riproduttiva

Responsabile scientifico
Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Si è analizzato il fenomeno dell'abortività spontanea in Italia dal 1980 al 1993.

Ogni anno sono notificati in Italia circa 50.000 aborti spontanei e, da un punto di vista temporale, il fenomeno è in leggero aumento. Nel periodo 1983-93 la proporzione nazionale è passata, infatti, da 8 a 9 aborti spontanei per 100 concepimenti noti.

Da un punto di vista geografico, si nota un gradiente decrescente da Nord a Sud (rispettivamente, da 11-12 a 6-8 aborti spontanei per 100 concepimenti noti nel 1993).

Globalmente, la frequenza dell'aborto spontaneo risulta leggermente più elevata tra le donne con un livello di istruzione basso: 9,0 per 100 concepimenti noti tra le donne senza titolo di studio o con licenza elementare; 8,8 per quelle con diploma di scuola media inferiore; 7,8 per quelle con licenza media superiore; 8,3 per quelle con laurea (nel 1991).

Per quanto riguarda l'attività lavorativa, non risultano grandi differenze. L'età della donna risulta essere la variabile più importante nel determinare la frequenza del fenomeno: 6-7 aborti per 100 concepimenti conosciuti nelle donne sotto i 30 anni rispetto a 20 per 100 nelle donne di 40 anni o più.

È stata inoltre effettuata un'analisi preliminare dei dati dello studio sull'aborto spontaneo in una coorte di donne lavoratrici in serra, da cui è risultato un leggero aumento del fenomeno tra queste donne.

La medicina di laboratorio in ambito preventivo, occupazionale e ambientale: indicatori biologici e fattori protettivi

Responsabile scientifico
Antonio Menditto (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta
Nell'ambito del progetto sono state svolte attività per lo sviluppo e la standardizzazione di metodi analitici, tenendo conto delle raccomandazioni e delle norme internazionali in tema di incertezza di

misura. In particolare, è stato messo a punto un procedimento per la valutazione dell'incertezza di misura in un metodo per la determinazione dell'Al nel siero mediante spettrometria di assorbimento atomico.

È stato affrontato il tema del monitoraggio dell'esposizione e degli effetti di sostanze di interesse tossicologico, in particolare per quanto riguarda l'esposizione a piombo e a benzene, utilizzando rispettivamente come indicatori biologici il piombo nel sangue e l'acido t,t-muconico nelle urine. Nell'ambito di studi epidemiologici su popolazioni non professionalmente esposte, è stato eseguito il dosaggio di lipidi, glucosio, creatinina, vitamine antiossidanti e elementi in traccia, in fluidi biologici di circa 400 soggetti; è stata iniziata la valutazione delle correlazioni tra questi parametri e altri fattori di rischio cardiovascolare quali età, indice di massa corporea, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. I risultati di laboratorio sono stati utilizzati per stimare il loro valore predittivo per la mortalità totale e specifica per causa. È stata anche valutata la relazione tra fattori di rischio cardiovascolare e la condizione sociale.

In collaborazione con il Dipartimento di Biochimica Patologica dell'Università di Glasgow, sono stati resi noti i risultati relativi al contenuto di alcuni elementi di interesse tossicologico (Cd, Pb, Sb) nel tessuto epatico ottenuto *post mortem* da 157 soggetti deceduti tra 0 e 6 anni, dei quali più del 90% al di sotto del primo anno di età, allo scopo di valutare l'effettivo assorbimento di elementi durante la fase prenatale e nell'infanzia. Il confronto tra le concentrazioni di Sb ottenute nei 97 soggetti deceduti per la sindrome della morte improvvisa in culla (SIDS) e quelle ottenute nei restanti 60 soggetti, deceduti per altre cause, ha permesso di escludere un ruolo dell'Sb, a volte usato come agente ignifugo nei materassi, nella eziopatogenesi della SIDS.

Sono stati resi noti i risultati relativi allo sviluppo di metodologie originali di preparazione di materiali di riferimento nei settori: elementi di interesse nutrizionale o tossicologico nel plasma seminale; metaboliti di composti organici quali acido t,t-muconico per il benzene e 1-idrossipirene per gli idrocarburi policiclici aromatici; seminologia e immunologia della riproduzione.

Per quanto riguarda la valutazione delle prestazioni di laboratorio nel campo della fisiopatologia della riproduzione maschile, sono stati resi noti i risultati di programmi pilota di valutazione esterna della qualità (VEQ) nel settore della seminologia e immunologia della riproduzione. Sono stati effettuati sei esercizi collaborativi ai quali hanno partecipato, in totale, oltre 20 centri. I parametri valutati sono stati: la motilità e la morfologia spermatozoale; la presenza di cellule della spermatogenesi e di cellule della serie leucocitaria; la determinazione degli anticorpi antispermatozoo. Sono stati resi noti i risultati di un primo studio collaborativo pilota per il dosaggio di alcuni metalli in traccia e ultratraccia (Zn, Fe, Cu, Se, Pb, Cd, Cr) nel plasma seminale, a cui hanno partecipato 13 centri. Questo studio ha confermato le difficoltà analitiche connesse con matrici diverse e la necessità di programmi di VEQ mirati per ciascuna coppia matrice/analita. La produzione di materiali di riferimento specie/matrice specifici e per matrici biologiche inusuali è un primo passo verso la produzione di materiali di riferimento certificati ed è indispensabile per garantire almeno la comparabilità delle misure.

Prevenzione di patologie correlate all'insufficienza renale e all'emodialisi

Responsabile scientifico
Giancarlo Severini (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

La pianificazione dei programmi e dei servizi necessari per soddisfare i bisogni di salute della popolazione e la valutazione dell'efficacia e dell'efficienza operativa con cui questi raggiungono i loro obiettivi sono esigenze frequentemente richiamate nelle leggi che regolano l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

A fronte di queste esigenze, sempre più diffuse e articolate, emerge con maggiore evidenza la necessità di sviluppare un'efficace strategia di ricerca finalizzata a fornire le conoscenze scientifiche su cui basare le politiche sanitarie atte a perseguire gli obiettivi dell'SSN.

Nell'ambito di questi obiettivi e, in particolare, di quello che si propone di contrastare le principali patologie attraverso interventi di prevenzione primaria e/o secondaria, la ricerca si è sviluppata nel settore dello studio e della prevenzione delle patologie renali.

Gli argomenti sviluppati sono stati i seguenti:

- identificazione e ruolo di sostanze definite "medio-molecole" nei fenomeni di immunosoppressione presenti nel paziente uremico. La imperfetta immunoreattività sembra essere

in relazione alla ritenzione di questo tipo di sostanze nel corso dell'insufficienza renale con la successiva assunzione, da parte di cellule immunocompetenti, di una incapacità a produrre una risposta normale;

- coinvolgimento di fattori esterni alla dialisi come le membrane, i bagni di dialisi, ecc., nella produzione di interleuchine favorenti il differenziamento cellulare;
- identificazione di indicatori biochimici più sensibili e specifici di adeguatezza di dialisi rispetto a quelli attualmente in uso;
- studio dello stress ossidativo dovuto ad accumulo di sostanze ossidanti e ruolo di enzimi quali GST (glutatione- s- transferasi) e SOD (superossido dismutasi).

Il risultato più importante raggiunto nel corso della ricerca è stato quello di aver identificato, e quindi proposto, agli operatori del settore un sistema di analisi biochimiche efficiente e duttile in grado di migliorare il controllo dell'adeguatezza del trattamento emodialitico.

Da ciò è conseguita la possibilità di pervenire più precocemente alla identificazione di alcune patologie correlate al trattamento e ad una migliore comprensione di alcuni meccanismi patogenetici del danno renale, risultato questo che potrà permettere una migliore opera di prevenzione della malattia rallentando o evitando il ricorso all'emodialisi.

Alcune patologie, come ad esempio i processi emolitici e la conseguente anemia tipica di questi pazienti, si sono rivelate essere in relazione con i valori intraeritrocitari di enzimi quali la glutatione-s-trasferasi e la glutatione reduttasi.

L'attività di difesa contro l'accumulo di sostanze antiossidanti, tipico di questi pazienti, è stata studiata anche in ratti sottoposti a danno renale e trattati con dieta ricca di sostanze antiossidanti; questo tipo di dieta contribuisce ad attenuare sensibilmente il danno ossidativo e a mantenere stabili importanti parametri chimico-clinici.

Sostanze d'abuso a scopo ricreazionale: identificazione, quantificazione, diffusione e valutazione di indicatori di danno acuto e cronico

Responsabile scientifico
Teodora Macchia (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono state ulteriormente sviluppate le tematiche principali del progetto afferenti all'uso di sostanze ricreazionali e all'abuso alcolico. In particolare, oltre ad incrementare le applicazioni della procedura in HPLC fluorimetria per il dosaggio di amfetamino diossi derivati (MDA, MDMA, MDE, MBDB), già messa a punto, sono stati effettuati studi comparativi con GC/MS.

Sono state inoltre studiate e messe a punto nuove procedure in Spazio di Testa GC/MS per la determinazione di amfetamino diossi derivati, amfetamina, metamfetamina, cocaina e cannabinoidi nei capelli e nella saliva.

Per quanto riguarda i problemi relativi all'abuso alcolico, è stata messa a punto la procedura in HPLC fluorimetria per la determinazione di tiamina e suoi esteri fosforici nel sangue per lo studio e la valutazione di danno neurologico in pazienti alcolisti.

La procedura in HPLC, allestita in laboratorio per i diossiderivati amfetaminici, è stata fornita, su richiesta, alle 19 Regioni facenti parte del Gruppo tecnico Istituto-Regioni sulle droghe sintetiche.

AREA 10 - SALUTE E AMBIENTE

Le acque di falda: nuovi indicatori di qualità e rischio sanitario

Responsabile scientifico
Laura Volterra Veca (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio, condotto in varie regioni italiane, ha evidenziato che acquedotti alimentati con acque di falda, ritenute naturalmente protette da fenomeni di inquinamento, sono soggetti a periodiche presenze indesiderate di microrganismi e di forme di vita superiore.

Questi indicatori biologici di vulnerabilità sono correlati a parametri di vulnerabilità fisico-chimici e chimici come conducibilità, COD, TOC, ossidabilità, pH e concentrazioni Ca+2. Lo studio ha consentito la formulazione di un modello predittivo dei momenti di maggiore scadimento della qualità di acque di falda di un suolo carsico.

La diffusione di enterococchi vitali ma non coltivabili e di batteri emolitici e antibioticoresistenti anche in acquiferi di grande profondità ha messo in rilievo nuovi e interessanti interrogativi di rischio sanitario.

Aspetti igienco-sanitari della disinfezione delle acque

Responsabile scientifico

Massimo Ottaviani (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha permesso di verificare la possibilità dell'uso del P.A.A. nella disinfezione delle acque, sia dal punto di vista igienico-sanitario che tecnico-economico. In particolare, oltre a dererminare l'efficienza nei confronti di diversi microrganismi ambientali e di origine antropica, è stata valutata la potenziale formazione di by-products della disinfezione stessa.

Inoltre, ha avuto inizio una ricerca sperimentale sulle potenzialità disinfettanti del biossido di cloro. Gli obiettivi della ricerca fanno particolare riferimento alla neoformazione dei composto clorito e clorato e alla possibilità di ridurne la presenza nelle acque.

Colture cellulari in tossicologia: sviluppo di appropriati modelli di screening e studio di meccanismi specifici di tossicità

Responsabile scientifico

Annalaura Stammati (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

È stato caratterizzato il pattern enzimatico relativo all'ossido nitrico sintasi in cellule Caco-2, sia in condizioni basali che dopo trattamento con diverse molecole pro-infiammatorie, evidenziando l'attivazione specifica dell'isoforma inducibile.

È stata inoltre analizzata la capacità di queste cellule di essere modulate nella produzione di ossido nitrico (NO) anche in relazione con il grado di differenziamento. Ad un'analisi preliminare le Caco-2 sembrano esprimere in maniera costitutiva le interleuchine IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10.

Per quanto riguarda l'espressione di beta recettori, questa sembra essere assente nelle cellule in crescita (5 giorni di coltura), contrariamente a quanto avviene nelle cellule differenziate. Le fosfatasi PP1 e PP2A sono espresse in maniera costitutiva e risultano diversamente modulate dopo trattamento con acido ocadaico e DTX-1.

Il trattamento con acido ocadaico provoca in cellule Caco-2 un'alterazione del foglietto epiteliale già dopo quattro ore di esposizione alla tossina. L'effetto è reversibile se le cellule vengono esposte per tempi brevi (4/6 ore) mentre diventa irreversibile quando l'esposizione è protratta nel tempo (24 ore).

Destino nella biosfera e impatto sull'uomo di microcontaminanti chimici tossici di elevato interesse igienico-sanitario

Responsabile scientifico

Alessandro di Domenico (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Ai fini della definizione/verifica di procedure analitiche, sono state effettuate numerose determinazioni mediante HRGC-(HR)MS dei microcontaminanti organici persistenti d'interesse in varie matrici (es. sedimento marino, matrici di riferimento ambientali, emissioni termiche gassose, particolato Diesel, fluidi dielettrici, biota marino, prodotti alimentari, aria ambientale, campioni umani). Allo scopo sono state impiegate primariamente *la supercritical fluid extraction* (SFE) con CO_2, e *l'accelerated solvent extraction* (ASE). Sono continuate le prove per la ricerca di condizioni operative ottimali per il rilevamento di PCB, pp'-DDE, HCB e altri eventuali microcontaminanti tossici in materiali biologici. Sono state definite e verificate procedure per il rilevamento di contaminanti organici volatili (es. benzene, toluene, xileni, aldeidi, chetoni) negli scarichi gassosi di motori a combustione interna per autotrazione.

L'Istituto ha partecipato al programma comunitario identificato dalla Direttiva 93/5/EEC (EU Scientific Co-operation - Task 3.2.5), giunto a completamento nel 2000; in accordo con gli impegni di collaborazione, numerosi dati d'esposizione umana a PCB diossina-simili, PCDD, e PCDF tramite la dieta sono stati elaborati e trasmessi, nel corso di circa due anni, al coordinatore del programma presso il RIVM (Bilthoven, The Netherlands). Obiettivo primario dello studio era la raccolta esaustiva d'informazione pertinente per consentire una valutazione affidabile dell'esposizione della popolazione dell'Unione Europea ai tossici predetti. Sulla base dei dati raccolti, la Task Force "Dioxin" dello Scientific Committee on Food (EC-SCF), istituita alla fine del 1999, ha eseguito uno studio approfondito sui livelli ricorrenti di contaminazione negli alimenti prodotti in Europa occidentale. Lo studio dello SCF ha riguardato anche una valutazione ulteriore della tossicologia dei contaminanti predetti, una nuova definizione del TDI (o r-TWI), e l'individuazione di criteri di gestione/riduzione del rischio.

Effetti molecolari e cellulari di UVA e UVB e della loro interazione con agenti fotosensibilizzanti

Responsabile scientifico

Orazio Sapora (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Sono state impiegate due differenti linee cellulari umane in grado di reagire in maniera differente all'induzione di stress ossidativo prodotto o da agenti fisici o da agenti chimici o dalla loro interazione, quattro linee stabilizzate di Hamster Cinese e due linee primarie umane.

Come agenti fisici sono stati impiegati le radiazioni ionizzanti e gli UVR sul campo di UVA e UVB. Come agenti chimici sono state impiegate sostanze di impiego in farmacopea, come i fluorochinoloni e il furazolidone, ed estratti vegetali, come gli oli essenziali di timo, citronella ed eucalipto.

Le tecniche impiegate sono quelle relative alla valutazione di: effetto tossico, sopravvivenza; effetto mutageno, selezione di cloni HGPRT negativi; effetto sulle membrane cellulari, tempi di vita e *frame-shift* di fluorofori specifici; effetto sul DNA cellulare, mediante le tecniche di elettroforesi PFGE e *Comet Assay*.

- Farmaci
  Sono continuati gli studi sui meccanismi cellulari e molecolari dell'azione fotosensibilizzante di fluorochinoloni. È stato chiarito il meccanismo che porta alla lisi e alla morte cellulare. Il farmaco si intercala nella membrana cellulare alterandone la fluidità. Questa alterazione in assenza di UVA è transitoria e dopo circa due ore il farmaco viene progressivamente rimosso. Quando le cellule vengono invece esposte a UVA la membrana mostra un forte aumento, non reversibile, di rigidità e quindi di fragilità. Si è inoltre studiato l'effetto del furazolidone sul DNA cellulare. Si è dimostrato che il danno aumenta al diminuire della concentrazione di ossigeno e che almeno parte della riparazione è *Nucleotide Excision Repair* (NER) dipendente. Il farmaco agisce attraverso due differenti meccanismi in presenza e in assenza di ossigeno. In presenza produce danni indiretti mediante specie reattive dell'ossigeno, in sua assenza producendo addotti;
- Estratti di oli essenziali
  Sono state messe a punto differenti metodiche per confrontare gli effetti tossici su differenti tipi cellulari come le HL60, una linea tumorale umana linfoblastoide che cresce in sospensione, e fibroblasti umani primari. Queste tecniche valutano: la sopravvivenza cellulare, mediante l'analisi di curve di crescita; le variazioni del ciclo cellulare e l'apoptosi, mediante tecniche combinate di

citofluorimetria di flusso e di elettroforesi; variazioni morfologiche mediante l'impiego di fluorofori e microscopia in epifluorescenza. I risultati hanno dimostrato che dei tre oli essenziali impiegati (citronella, timo e eucalipto) i primi due sono tossici a concentrazioni micromolari e che il timo agisce inducendo apoptosi, mentre la citronella blocca la duplicazione cellulare producendo cellule morfologicamente alterate;

- Modelli di differenziamento cellulare *in vitro*
  Questi sistemi sono non solo in grado di andare incontro *in vitro* a differenziamento, ma anche di mimare processi tipici dell'invecchiamento cellulare. Sono state messe a punto metodiche per lo studio degli effetti di farmaci e di stress ossidativo in funzione dei differenti stati fisiologici della cellula. Tali metodi comprendono il rilevamento di danni sulle membrane, sul DNA cellulare e sulle strutture cellulari mediante impiego di fluorofori specifici.

Elementi e salute: aspetti tossicologici, ecotossicologici e terapeutici

Responsabile scientifico
Sergio Caroli (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

Un notevole impegno è stato dedicato alle attività derivanti dalle funzioni assegnate all'Istituto in qualità di Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui negli animali vivi e nei loro prodotti (Direttiva 1999/23/CE del 29/4/1996 e DL.vo n. 336 del 4/8/1999). Nel corso del 2000 ciò ha comportato principalmente:

- la continuazione dell'azione di verifica e armonizzazione delle prestazioni dei laboratori nazionali di riferimento negli stati sembri dell'Unione Europea per quanto concerne elementi in traccia in carne bovina e miele in soluzioni simulanti matrici reali, nonché la ricognizione preliminare delle capacità operative per organoclorurati, carbammati, pirerroidi, organofosforici, policlorobifenili, policlorodibenzodiossine e policlorodibenzofurani.
- Sono stati, inoltre, approntati nuovi materiali di riferimento multielementari in matrice di carne bovina e miele, avviati nuovi circuiti per il controllo di qualità delle determinazioni analitiche di elementi in traccia in matrici biologiche e ambientali e messe a punto nuove metodologie per la speciazione chimica di elementi in fluidi biologici e tessuti animali;
- il supporto permanente, informativo e sperimentale, ai laboratori nazionali (manuali, basi di dati, documentazione varia, valutazione di metodi, preparazione e analisi di campioni);
- la consulenza costante ai servizi della Commissione Europea per le attività relative ai residui sia nei confronti degli stati membri che dei Paesi non comunitari.

È proseguita intensamente la partecipazione dell'Istituto agli impegni derivanti dalla verifica della applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio presso i centri di saggio, sia in sede OCSE che comunitaria (Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE, 8/3/1999) e nazionale (DM 5 /8/1999).

È stato svolto un intenso lavoro per la programmazione, conduzione e valutazione del Piano esecutivo annuale del Programma nazionale di ricerca in Antartide, in accordo a quanto previsto dalla Legge n. 380 del 27/11/1991 e della Legge n. 266 del 7/8/1997.

Infine, l'impiego diagnostico dell'analisi dei capelli umani per la valutazione dell'esposizione professionale e ambientale ad elementi potenzialmente tossici è stato esteso a categorie specifiche (settore orafo, spedizioni antartiche).

È stata studiata l'azione del platino in farmaci antitumorali anche in associazione a trattamenti radioterapici o ad altri farmaci.

L'esposizione a platino, rodio e palladio in conseguenza dell'uso di marmitte catalitiche per veicoli a motore è stata oggetto di indagini che hanno permesso di accertare l'effettivo impatto dei tre metalli sulla salute e sull'ambiente.

Epidemiologia molecolare dei tumori

Responsabile scientifico
Eugenia Dogliotti (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Fattori di rischio nell'insorgenza dell'epitelioma basocellulare (BCC) in una popolazione mediterranea. Lo studio di epidemiologia molecolare sui fattori di rischio nell'insorgenza di BCC, precedente condotto, riguardava un campione di popolazione arruolato all'interno di un più ampio studio epidemiologico caso-controllo. In collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) di Roma sono stati analizzati i risultati di questa indagine epidemiologica. Dallo studio emerge che l'esposizione solare prolungata in età adolescenziale è un fattore di rischio importante per lo sviluppo di BCC in età adulta. Inoltre, esiste una forte associazione tra storia familiare di cancro della pelle e rischio di BCC, a dimostrazione dell'importanza della predisposizione genetica in questa patologia.

I geni coinvolti nella cancerogenesi della pelle: il gene patched. È stata ultimata l'analisi delle mutazioni nel gene patched in basaliomi di pazienti affetti da Xeroderma Pigmentosum (XP). Il gene patched, che in questi tumori è mutato ad altissima frequenza (90%), mostra le mutazioni attese in base all'esposizione a radiazioni solari (transizioni C>T che sono l'impronta della mutagenesi da luce UV). Questo profilo di mutazioni è diverso rispetto a quello osservato in BCC di soggetti normali che presentano una frequenza di mutazione nel gene patched più bassa (27%) con frequenti delezioni e inserzioni. Questi dati suggeriscono che il difetto nella riparazione del danno da luce UV dei soggetti XP possa contribuire significativamente all'insorgenza precoce e frequente di BCC in questi pazienti. È stata inoltre avviata, in collaborazione con l'IDI, l'analisi delle mutazioni nel gene patched in BCC con insorgenza precoce (età inferiore ai 30 anni) di donatori normali per definire il contributo di mutazioni nel gene patched nella suscettibilità genetica al cancro della pelle.

Inquinamento atmosferico e rischio genotossico

Responsabile scientifico
Riccardo Crebelli (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

È stata condotta un'indagine sulla esposizione a benzene e ad altri idrocarburi aromatici volatili nei vigili urbani del Comune di Roma. Lo studio ha interessato circa 200 soggetti con varie mansioni. I livelli di esposizione misurati nel personale addetto al controllo della viabilità sono risultati mediamente confrontabili ai livelli medi registrati dalle centraline comunali, sebbene alcuni valori individuali siano risultati considerevolmente più alti, anche in assenza di picchi di inquinamento rilevabili sul territorio.

Indicatori di esposizione interna (benzene ematico e metaboliti urinari del benzene) e di alterazioni citogenetiche hanno mostrato che il fumo di tabacco può rappresentare una causa di esposizione interna a benzene e di danni cromosomici relativamente più importante dell'esposizione a scarichi veicolari, anche in soggetti occupati in aree ad alta densità di traffico. Fattori metabolici con espressione polimorfica sono risultati capaci di modificare parzialmente sia il profilo di esposizione interna sia gli effetti biologici precoci associati all'esposizione ad agenti tossici.

Metodologie per la valutazione della componente salute nell'analisi di rischio connessa alla gestione dei rifiuti

Responsabile scientifico
Loredana Musmeci (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati più significativi conseguiti nell'anno 2000 sono stati i seguenti:

- individuazione di un set minimo di parametri di controllo da determinare sulle acque profonde e sulle acque di percolazione in prossimità dei siti di discarica, da inserire nella emananda regolamentazione tecnica relativa alle discariche;

- individuazione dei fattori di emissione di aerosol microbici, emessi da impianti di discarica e di compostaggio;
- valutazione dei vari test di eluizione atti a determinare il potenziale rilascio di microinquinanti metallici da varie matrici, quali: fanghi, compost, terreno, ecc.;
- valutazione della qualità chimica e microbiologica del compost prodotto oggi in Italia.

Modelli sperimentali per lo studio della tossicità riproduttiva di sostanze presenti nell'ambiente

Responsabile scientifico
Alberto Mantovani (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nei Paesi industrializzati l'allungamento della vita media richiama il sistema di sanità pubblica a dare sempre maggiore priorità a patologie che colpiscono la qualità della vita. In questo ambito, la salute riproduttiva e la scelta della procreazione meritano un particolare rilievo. Al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si richiede un elevato livello di protezione nei confronti dei molteplici e differenziati rischi che possono colpire la riproduzione e che comprendono patologie sia ad alta prevalenza (es. disturbi della fertilità) sia a bassa prevalenza ma ad elevato costo individuale e sociale (es. alterazioni dello sviluppo endocrino o riproduttivo). Per contro, le conoscenze scientifiche disponibili sono insufficienti per assicurare un'adeguata valutazione dei fattori di rischio coinvolti; inoltre, per un'attività di prevenzione realmente efficace, la salute riproduttiva deve essere vista come un continuum, che dalla produzione di gameti sani e la fertilizzazione attraversa lo sviluppo intrauterino e postnatale della generazione successiva.

Gli xenobiotici nell'ambiente di vita e di lavoro e negli alimenti hanno un posto prioritario quali fattori di rischio per il processo riproduttivo, in particolare considerando che si tratta di rischi prevenibili, attraverso una valutazione del rischio che porti alla riduzione dell'esposizione umana, e involontari, poiché l'individuo non conosce l'entità né le conseguenze dell'esposizione a contaminanti; il che determina una sottrazione di autonomia e di consapevolezza nel controllo della propria salute.

In tale ambito, si sono svolte le attività di ricerca e istituzionali, in particolare:

- sono stati identificati agenti potenzialmente tossici per la riproduzione nei prodotti di consumo, e in particolare composti inorganici (es. alluminio), fitoestrogeni e xenoestogeni, presenti come ingredienti e/o additivi nei cosmetici;
- si è richiamata l'attenzione sulla malattia celiaca (prevalente, nelle sue numerose forme subcliniche, sino allo 0,3% nella popolazione italiana) come fattore di rischio per la donna in età fertile, in particolare per la potenziale aumentata suscettibilità ad agenti esogeni che alterano l'equilibrio endocrino e immunitario;
- sono stati valutati gli aspetti bioetici della valutazione di patologie ad eziologia multifattoriale;
- sono stati prodotti documenti nell'ambito dell'attività di revisione dei criteri per la valutazione della tossicità riproduttiva a livello di WHO e UE, in particolare riguardo il ruolo della tossicità materna e dell'esposizione attraverso l'allattamento nella tossicità dello sviluppo;
- è stata curata la formazione degli operatori dell'SSN sui temi della salute riproduttiva e dell'ambiente.

Patologie spontanee degli animali domestici: un modello in epidemiologia ambientale veterinaria

Responsabile scientifico
Paola De Nardo (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

Prosegue lo studio che, adottando in modo relativamente nuovo anche criteri e metodi epidemiologici per la sorveglianza delle popolazioni animali, ha lo scopo di trarre informazioni di rilievo su scenari di esposizione che possono coinvolgere anche popolazioni umane.

Sono stati presi in esame:

- il mesotelioma pleurico del cane come indicatore di esposizione ambientale ad amianto;
- l'esposizione residenziale a campi elettromagnetici e il rischio di linfoma nel cane;.
- la possibile associazione positiva tra linfoma nel cane ed esposizione ad erbicidi.

Questi studi costituiscono la fase pilota di una metodica di utile supporto per possibili interventi conoscitivi in aree a rischio.

Qualità dei principi attivi e dei componenti dei preparati antiparassitari in relazione al loro significato tossicologico e sanitario

Responsabile scientifico
Roberto Dommarco (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

I preparati antiparassitari, sia per uso agricolo che per uso domestico e civile, possono presentare rischi immediati o differiti dal punto di vista sanitario, che derivano dalle loro intrinseche caratteristiche tossicologiche.

Questi rischi derivano non solo dagli specifici principi attivi ma anche dalle sostanze usate come coformulanti. Di particolare importanza, inoltre, sono i pericoli che sorgono dalla presenza di impurezze tossicologicamente attive.

I requisiti di qualità dei preparati commerciali sono stati definiti, nel corso degli anni, da organismi sovranazionali (FAO, WHO, CIPAC) e dalla legislazione nazionale e internazionale.

Compito dell'autorità sanitaria, richiesto espressamente da leggi nazionali e dal recepimento di normative comunitarie, è quindi il controllo dei requisiti di qualità e la valutazione delle implicazioni tossicologiche e sanitarie connesse con l'uso degli antiparassitari.

Sistemi di informazione e meccanismi di valutazione, gestione e riduzione del rischio legato all'uso di sostanze e preparati pericolosi

Responsabile scientifico
Roberto Binetti (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

Nel campo delle sostanze chimiche nuove, sono state effettuate valutazioni tossicologiche ed ecotossicologiche, in applicazione della direttiva 92/32/CEE; è stata anche effettuata, per molte sostanze, la valutazione del rischio, tenuto conto dei livelli di esposizione ipotizzabili.

Nel campo delle sostanze chimiche esistenti, è stata sviluppata l'attività dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche ed è stata svolta, in ambito comunitario, una intensa attività per la classificazione di pericolo di sostanze chimiche rilevanti per l'industria europea, per quanto riguarda sia la salute umana che l'ambiente.

Sia a livello OCSE che a livello UE sono state seguite attivamente una serie di attività nel settore della valutazione del rischio delle sostanze esistenti; l'Istituto ha svolto in questo campo un ruolo scientifico primario nella selezione delle sostanze prioritarie, nella valutazione dei livelli di esposizione per l'uomo e per l'ambiente, e nella caratterizzazione del rischio.

È stata completata, a livello comunitario, una revisione dei meccanismi di classificazione dei preparati pericolosi.

È stato avviato il progetto per la creazione di un Archivio nazionale sui preparati pericolosi.

Nel settore dei prodotti chimici di largo consumo, è stata svolta una intensa attività sperimentale, mirata alla messa a punto di metodiche analitiche strumentali per la determinazione quali-quantitativa di componenti chimici pericolosi.

Sostanze chimiche di interesse prioritario in sanità pubblica: produzione di dati sul loro meccanismo di tossicità. Applicazione alla valutazione del rischio e identificazione di fattori di suscettibilità individuale

Responsabile scientifico
Luciano Vittozzi (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito degli studi sui fattori metabolici di suscettibilità individuale a sostanze tossiche, è stata conclusa l'identificazione degli enzimi umani (CYP) responsabili della formazione dei metaboliti reattivi del cloroformio, composto modello di organoalogenati, contaminanti delle acque potabili. Alle basse concentrazioni di $CHCl_3$, tipiche della esposizione reale, il CYP2E1 è responsabile del 90% circa della formazione di fosgene (metabolita tossico) e potrebbe essere un buon biomarcatore di suscettibilità al cloroformio.

Sono stati inoltre condotti studi per confermare risultati sui CYP attivi nella formazione del metabolita tossico oxon (responsabile della inibizione della acetilcolinesterasi), ottenuti con alcuni pesticidi organofosforotionati, largamente impiegati in agricoltura. Anche per questa ricerca lo scopo applicativo è l'identificazione di possibili marker di suscettibilità individuale ai pesticidi organofosforotionati. Tali studi si propongono di stabilire se esista una correlazione statistica tra la produzione di oxon e i livelli di attività enzimatiche specifiche di ciascun CYP in biopsie epatiche umane. I risultati ottenuti confermano che, nel caso di parathion e azynphos, gli enzimi epatici più rilevanti nella produzione del metabolita tossico sono i CYP1A2, CYP3A4 e CYP2B6.

Studi di correlazione struttura e attività

Responsabile scientifico
Romualdo Benigni (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta

Da un punto di vista applicativo, il risultato più rilevante è il successo di un modello di predizione della cancerogenicità delle ammine aromatiche. Tale modello, direttamente calcolabile dalla formula di struttura, consente sin da ora di produrre ammine aromatiche più sicure per la salute.

Per la ricerca di base, si segnala la definizione di un metodo (analisi delle ricorrenze, RQA) basato su informazioni di sequenza per predire struttura e attività di classi omogenee di proteine.

Per l'epidemiologia ecologica, è stata individuata una stretta correlazione tra condizione della donna e differenziale di tumori tra sessi. Questo risultato è stato reso noto, contribuendo alla sensibilizzazione sul carattere ambientale dei tumori.

Sul versante teorico, si segnala la definizione quantitativa del concetto di chiralità. Si è valutata la tossicità acquatica dell'acido peracetico in vista di un suo potenziale uso quale disinfettante delle acque potabili.

Studio della sicurezza dal punto di vista tossicologico di materiali tradizionali e innovativi in relazione alla salute umana e dell'ambiente

Responsabile scientifico
Luciana Gramiccioni (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

È stato effettuato uno studio sperimentale su Polipropilene e PET sottoposti a tre cicli ripetuti di impiego, secondo uno schema di uso, bonifica post-consumo, rilavorazione. Per valutare il comportamento migrazionale e prestazionale dei manufatti, sono stati aggiunti alcuni contaminanti spia e sono state valutate sia le relazioni contenuto/migrazione sia alcuni parametri strutturali e meccanici. I risultati ottenuti hanno mostrato che, ai fini di un possibile riciclo dei materiali, non è sufficiente conoscere la composizione o la migrazione dei materiali, ma è indispensabile conoscerne l'intero ciclo di lavorazione e trattamento di post-consumo.

Sono proseguiti gli studi sul possibile impiego di modelli diffusionali di calcolo per la stima della potenziale contaminazione degli alimenti, con particolare attenzione all'influenza dei parametri strutturali del polimero sulla correttezza delle stime.

È stata sviluppata una metodica analitica ASE per la determinazione di sostanze chimiche, presenti in polimeri come additivi o sostanze spia. Sono state elaborate e convalidate metodiche per Polipropilene, PVC, e PET.

È stata effettuata una sperimentazione sul comportamento alla migrazione di superfici di alluminio anodizzato in contatto con alimenti, sottoponendo allo studio materiali trattati con diverse tecnologie di anodizzazione.

Studio delle caratteristiche chimico-fisiche del particolato aerodisperso fine (PM10) e dei meccanismi di interazione delle sue componenti con strutture biologiche

Responsabile scientifico
Luigi Paoletti (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

Obiettivo della ricerca è stata la caratterizzazione chimico-fisica del particolato inferiore ai 10 μm (PM10). L'analisi dei campioni è stata condotta mediante microscopia elettronica a scansione e microanalisi con spettrometria EDX; i dati sono stati elaborati con i metodi della *hierarchical cluster analysis* per individuare le componenti principali del PM10. È stata evidenziata la presenza di un *coating acido,* costituito da solfati sulle particelle ricche di carbonio e in misura minore sui silicati e sulla silice.

Lo studio dell'interazione del PM10 con le strutture biologiche è stata portata avanti utilizzando una linea cellulare macrofagica RAW 264.7.

Per valutare la risposta infiammatoria, campioni di PM10 sono stati paragonati con particelle di *Carbon Black* (CB) aventi una granulometria simile. PM10 e PM 2.5 inducono un significativo rilascio di Acido Arachidonico (AA), mentre il CB non rilascia AA. PM10 e PM 2.5 producono 10 volte più TNFα del CB. IL6 è indotta solo dalle particelle <2.5. Né CB né PM10 inducono il rilascio di IL6.

Valutazione dell'esposizione a residui di antiparassitari e sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo

Responsabile scientifico
Alfonso Di Muccio (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

Per valutare la situazione della contaminazione degli alimenti, sono stati raccolti ed elaborati gli ultimi dati disponibili relativi al 1999 sui piani di monitoraggio messi in atto in Italia anche in applicazione della direttiva 90/642/CEE dell'Unione Europea (DM 23/12/1992). Dai dati raccolti risulta che sono stati analizzati 7.802 campioni di prodotti vegetali (rispetto ai 4.370 campioni previsti dal DM 23/12/1992) per un totale matrici diverse.

Dei campioni analizzati, l'1,3 % (uguale al dato relativo al 1999) conteneva residui superiori ai limiti tollerati, mentre il 30,2 % conteneva residui inferiori ai limiti e il 68,5 % non conteneva residui. Il 12,6 % dei campioni conteneva più di un residuo, mentre il 19,0 % conteneva un solo residuo.

La valutazione della stima dell'assunzione di residui di pesticidi tramite la dieta è stata condotta sui dati relativi al 1997. In sintesi, i dati della valutazione mostrano come i livelli di ingestione rappresentino una piccola percentuale della Dose Giornaliera Accettabile (*Acceptable Daily Intake* - ADI).

È stata conclusa l'indagine sui livelli di contaminazione da pesticidi organoclorurati e policlorobifenili (PCB) nella parte edibile di campioni di fauna ittica del mare Adriatico, al fine di stimare i livelli di assunzione tramite la dieta. Sono stati messi a punto i metodi analitici e sono stati analizzati i campioni di specie prelevate nella primavera del 1997 e di 12 specie prelevate nell'autunno 1997. I dati mostrano concentrazioni di p,p'-DDE a livelli compresi nel campo <0,01-20 ng/g, di p,p'- TDE a livelli compresi nel campo 0,50-21 ng/g e livelli di policlorobifenili (come somma di 24 congeneri ricercati) compresi nel campo 1-69 ng/g (parti per miliardo).

Come prosecuzione dell'attività già svolta, relativa allo sviluppo di nuove metodologie analitiche, è continuata la ricerca per la elaborazione di un nuovo metodo miniaturizzato di purificazione di estratti vegetali. Questo sistema di purificazione dovrebbe consentire di analizzare direttamente gli estratti dopo un semplice passaggio attraverso cartucce cromatografiche a riempimento misto. Si stanno indagando le prestazioni di diverse combinazioni di materiali cromatografici e il comportamento di diverse classi di pesticidi.

I metodi messi a punto e quelli in corso di sviluppo si caratterizzano per la tecnologia che utilizza processi su matrice solida, una tecnologia il cui sviluppo è stato portato avanti nel corso degli ultimi dieci anni.

Le caratteristiche di questa tecnologia sono: la semplicità e rapidità delle operazioni, il ridotto consumo di solventi e reattivi, la possibilità di elaborazione di più campioni in parallelo, la compatibilità con sistemi di manipolazione automatica.

Valutazione e prevenzione del rischio sanitario associato alla qualità di acque costiere marine, interne e sotterranee, in relazione a processi prioritari di contaminazione

Responsabile scientifico
Enzo Funari (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta

Sono stati condotti studi sperimentali che hanno permesso di individuare oltre 10 metaboliti di pesticidi, come possibili contaminanti delle acque sotterranee e che pertanto dovrebbero essere inclusi negli elenchi dei composti da monitorare.

Sono stati inoltre eseguiti studi sulla contaminazione da alchilfenoli di alcuni prodotti ittici dell'Adriatico. I composti ricercati sono stati determinati in tutte le specie esaminate di tutte le aree dell'Adriatico. In particolare, il nonilfenolo è stato rilevato a valori compresi tra 100 e 700 μg/kg di peso fresco di parte edibile.

In relazione alla problematica dei cianobatteri, sono stati messi a punto i metodi per la determinazione delle microcistine in campioni di acqua superficiale interessati da fioriture.

Valutazione tossicologica di livelli di contaminanti inorganici. Sviluppo di metodologie e caratterizzazione di materiali per il loro studio

Responsabile scientifico
Sergio Costantini (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività ha riguardato lo studio e la valutazione della presenza di contaminanti inorganici, in riferimento agli elementi, per l'uomo e per l'ambiente.

Il progetto si articola su direttrici diverse, mirate a valutare, attraverso i dati analitici, i livelli di inquinanti ambientali e le vie attraverso cui possono pervenire all'uomo e causare specifiche patologie.

Gli aspetti principali sono i seguenti:

- individuazione dei livelli di metalli pesanti di interesse tossicologico, presenti in componenti dell'ecosistema marino e riferiti all'interazione organismi/sedimento;
- presenza di metalli pesanti in preparati di erboristeria, riferiti ai prodotti utilizzati nella medicina ayurvedica, attualmente non regolamentati;
- sviluppo di metodologie analitiche per la determinazione di elementi in matrici complesse di significato tossicologico; validazione dei metodi attraverso l'approntamento di circuiti nazionali di controllo di qualità, coinvolgendo le strutture del Servizio Sanitario Nazionale che costituiscono l'utente finale del prodotto;
- studio delle alterazioni dei livelli di elementi essenziali e non, in specifiche patologie;
- ricerca delle cause e valutazione degli effetti.

AREA 11 - RADIAZIONI

Esposizione della popolazione italiana alla radioattività naturale: stima del rischio e caratterizzazione delle sorgenti

Responsabile scientifico
Serena Risica (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

È stato completato lo studio caso-controllo sul rischio di tumore polmonare associato all'esposizione a radon nelle abitazioni del Lazio, che prevedeva la misura della concentrazione di radon e della radiazione gamma nelle abitazioni in cui i soggetti (caso o controlli) hanno vissuto nei 35 anni precedenti all'arruolamento. L'analisi dei dati è in corso.

La linea di ricerca sui materiali da costruzione come sorgente di esposizione alle radiazioni ionizzanti della popolazione è stata completata con la messa a punto di un metodo (che fa uso di misure sperimentali *in situ* e di un modello di calcolo) che stima l'emanazione ed esalazione di radon dalle pareti, permettendo quindi di valutarne il contributo delle pareti alla concentrazione di radon in quella stanza.

Nell'ambito dell'indagine epidemiologica (SETIL), finalizzata a valutare i fattori di rischio per le leucemie infantili e il neuroblastoma, è iniziato uno studio per la migliore caratterizzazione del fondo di radiazione gamma nelle abitazioni.

Fisica nucleare e applicazioni delle sue metodologie e tecniche alla biologia, alla medicina e all'ambiente

Responsabile scientifico
Franco Garibaldi (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività di ricerca fondamentale è stata caratterizzata dalla raccolta e analisi di dati di importanti esperimenti di diffusione di elettroni e fotoni su nucleoni e costruzione di apparati che hanno avuto ricadute applicative in medicina. In campo applicativo, sono continuate le attività connesse con lo studio di sistemi di rivelazione per la diagnosi precoce del cancro del seno.

Si è mostrato che è possibile migliorare le prestazioni dei sistemi attualmente utilizzati, in termini di risoluzione spaziale e sensibilità di contrasto, e quindi di rendere possibile la rivelazione di piccoli tumori (< 10 mm, possibilmente < 5 mm) facendo uso di sistemi di elettronica e acquisizione dati veloci derivati dalle applicazioni in fisica nucleare.

Per la macchina acceleratrice per radioterapia con protoni, si è definita la struttura accelerante della macchina che sarà accoppiata all'iniettore da 7 MeV.

È continuato inoltre lo studio dei sistemi di rilevamento aereo di radioattività.

Meccanismi d'azione delle radiazioni ionizzanti e relazione tra dose ed effetti biologici

Responsabile scientifico
Mauro Belli (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

I primi risultati sulla produzione di doppie rotture (DSB) indotte da ioni azoto sul DNA di cellule K562 (proeritroblasti umani), prima e dopo il differenziamento, indicano nella struttura della cromatina, che diventa più compatta in seguito al differenziamento, uno dei fattori che influenzano la formazione e la distribuzione delle DSB.

Fibroblasti d'origine umana, AG1522, sono stati irraggiati con raggi γ e protoni valutando l'efficacia d'induzione di DSB nel DNA cellulare. Questa risulta maggiore per i protoni e l'analisi degli spettri di frammentazione indica che radiazioni densamente ionizzanti producono frammenti di dimensioni minori in confronto ai raggi γ.

Sono state studiate due colture di cellule di mammifero (V79) coltivate in parallelo in condizioni di fondo "normale" di radiazione (presso l'Istituto) e di basso fondo (tunnel del Gran Sasso). Dal confronto di diversi parametri biochimici e biologici sono state ottenute evidenze di un effetto del fondo di radiazione.

Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici e sanitari

Responsabile scientifico
Paolo Vecchia (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito della ricerca di base sono state sviluppate, in particolare, le attività in collaborazione per la conduzione degli studi epidemiologici SETIL (studio nazionale su campi magnetici a 50 Hz e leucemie infantili) e INTERPHONE (studio internazionale su telefoni cellulari e tumori cerebrali). In collaborazione con l'ENEA sono stati definiti i criteri per la realizzazione del catasto nazionale delle sorgenti elettromagnetiche. Nell'ambito dell'International Commission on Non-ionizing Radiation Protection (ICNIRP), è stata avviata un'azione concertata con la Commissione Europea per la valutazione dei rischi di sistemi magnetici antitaccheggio e di identificazione.

Nel campo della radiazione ottica, sono state effettuate indagini preliminari per la realizzazione e la caratterizzazione di dosimetri per radiazione ultravioletta basati su polisulfoni.

Nel campo della ricerca operativa, sono stati approfonditi gli aspetti etici e metodologici della protezione dai campi elettromagnetici, con particolare riguardo al "principio di cautela". Una ricerca ha riguardato l'analisi dell'efficacia di dispositivi di protezione dalle radiazioni di telefoni cellulari.

Sviluppo di metodi avanzati di dosimetria e di nuove tecnologie nell'uso delle radiazioni ionizzanti ad impatto sanitario

Responsabile scientifico
Sandro Onori (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività si è focalizzata in due settori:

- Dosimetria in terapia
  Sono state analizzate le proprietà di sistemi dosimetrici assoluti (calorimetro ad acqua) e relativi (film GafCromici, diodi al silicio di tipo p, diamanti naturali e Fricke-agarosio) in vista di un loro utilizzo sia in fasci convenzionali che di protoni. È stata messa a punto una procedura di misura dell'alanina che consente misure di dose con un'incertezza combinata dell'1%, ottimale per applicazioni in radioterapia.
- Dosimetria retrospettiva biologica
  Sono stati studiati i segnali di confondimento indotti dalla tecnica di preparazione dello smalto attraverso l'analisi dei segnali indotti termicamente, con l'obiettivo di ridurre l'incertezza del metodo nella misura della dose accidentale individuale. Sono state inoltre effettuate misure preliminari di valutazione della dose impartita al dente durante esami diagnostici tramite tomografia computerizzata.

Sviluppo di metodologie fisiche e biomediche per il miglioramento dei trattamenti radioterapici

Responsabile scientifico
Vincenza Viti (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività di ricerca di base è stata rivolta all'esame dei segnali metabolici negli spettri 1H RMN di cellule *in vitro*, prima e dopo l'irraggiamento, e alla correlazione di questi segnali con l'attività proliferativa delle cellule stesse.

L'irraggiamento di cellule eucariote porta ad un arresto della progressione cellulare nelle fasi S o G2, con conseguente blocco della proliferazione. Gli esperimenti condotti su due diverse linee di carcinomi umani, una linea di carcinoma della cervice nota come cellule HeLa e una linea di carcinoma mammario nota come MCF7, hanno mostrato, sotto l'effetto di radiazione gamma, che le cellule sensibili alle radiazioni e bloccate nella progressione attraverso il ciclo presentano segnali provenienti dai lipidi mobili molto più intensi che nei campioni di controllo. Sono iniziati anche esperimenti su sferoidi multicellulari preparati con le cellule MCF7.

In relazione all'attività più applicativa di questa linea di ricerca, è proseguita l'attività del Gruppo di studio dell'Istituto sul tema "Assicurazione di qualità in radioterapia", istituito allo scopo di elaborare linee guida relative a protocolli di minima in questo ambito.

Sviluppo di metodologie sperimentali e modelli di calcolo per la valutazione delle conseguenze sanitarie di rilasci radioattivi

Responsabile scientifico
Antonia Rogani (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati conseguiti hanno riguardato:

- Realizzazione di un sistema rapido per la misura dello stronzio radioattivo nel latte
  Nel 2000 è stato completato l'assemblaggio della strumentazione e il collaudo per verificarne la rispondenza allo scopo della ricerca. In particolare, la messa a punto delle procedure di separazione su standard acquosi è da considerarsi conclusa. È in fase avanzata l'utilizzo di campioni di piccolo volume con elevate concentrazioni di Sr-90 ed è stato avviato quello relativo a grandi volumi di campioni poco contaminati.
- Sviluppo di modelli di calcolo
  Riguardo l'algoritmo *Radiological Assessment of Nuclear Accidents* (RANA) è stata realizzata una nuova interfaccia con l'utente. In virtù di questo, l'utente può seguire, per i calcoli richiesti a RANA, un percorso completamente interattivo. Sono state introdotte inoltre numerose *palettes*, dalle quali l'utente può immediatamente avere a disposizione i dati essenziali di riferimento utilizzati dall'algoritmo e l'indicazione della gravità dell'incidente considerato, anche in base alla classificazione dell'International Atomic Energy Agency (IAEA).

AREA 12 - ALIMENTI, NUTRIZIONE E SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA

Additivi, contaminanti metallici, elementi di interesse bionutrizionale negli alimenti: stima delle assunzioni con la dieta e valutazione del rischio

Responsabile scientifico
Massimo Baldini (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto ha previsto la seguente articolazione metodologica e sperimentale:

- stima delle assunzioni di alcuni additivi con la dieta e valutazione del rischio sanitario associato;
- stima delle assunzioni di contaminanti tossici con la dieta e valutazione del rischio sanitario;
- stima delle assunzioni di elementi di interesse bionutrizionale con la dieta e valutazione di eventuali stati carenziali.

Gli studi condotti sono stati trasferiti a livello istituzionale consentendo:

- per piombo e cadmio, la definizione dei limiti massimi di tollerabilità nell'ambito della proposta del Regolamento Comunitario;
- per il cadmio, l'inserimento stabile degli equini nel Piano Nazionale Residui;

- per il cromo, l'inserimento della milza dei suini come indicatore di utilizzo non consentito di cromo nell'ambito dell'alimentazione degli animali da reddito (Piano Nazionale Residui);
- per il mercurio, la valutazione del programma nazionale di sorveglianza sullo stato di contaminazione dei prodotti ittici (Ministero della Sanità - Istituto Superiore di Sanità);
- per gli additivi, il trasferimento dei dati in sede comunitaria al fine della verifica e della eventuale revisione della normativa vigente in materia di additivi alimentari; la definizione dei limiti massimi di nitrati nei vegetali e la conferma della loro accettabilità dal punto di vista sanitario.

Antiossidanti naturali e acidi grassi polinsaturi: presenza negli alimenti e ruolo biochimico nei fenomeni ossidativi

Responsabile scientifico
Ettore Coni (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Sono state condotte indagini sperimentali *in vitro* e *in vivo* per la valutazione della capacità antiossidante di biofenoli contenuti negli alimenti nei confronti dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Per gli studi *in vitro*, sono state utilizzate linee cellulari classiche quali A431 e Caco-2. Il pretrattamento di entrambe le linee, rispettivamente con vitamina E e con tirosolo esercitava una protezione pressoché totale sia nei confronti della capacità proliferativa che delle alterazioni morfologiche e ultrastrutturali e riduceva significativamente la percentuale di morte cellulare per apoptosi. Gli studi *in vivo* sono stati invece condotti su conigli alimentati con diete integrate con biofenoli. L'addizione di detti composti non solo ha aumentato la capacità di resistenza delle LDL all'ossidazione, ma ha diminuito i livelli plasmatici di colesterolo totale, libero ed estere e ha determinato una ridistribuzione delle componenti lipidiche delle LDL con un effetto indiretto positivo sulla misura delle stesse.

Sono stati, inoltre, condotti studi clinici su pazienti, affetti da dislipidemia, alimentati con diete che contemplavano l'assunzione di olio extra vergine d'oliva ad elevato contenuto di biofenoli e su puerpere la cui alimentazione era integrata con acidi grassi essenziali (AGE).

Aspetti igienico sanitari delle produzioni d'acquacoltura

Responsabile scientifico
Alfredo Ioppolo (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

Gli scopi del progetto sono i seguenti:

- verificare l'esistenza di una correlazione diretta tra la qualità dell'acqua presente negli invasi adibiti a piscicoltura e qualità dell'ittiofauna;
- identificare e studiare l'impatto sull'ambiente degli impianti di piscicoltura;
- controllare le varie fioriture algali anche tossiche e il loro effetto sulle risorse ittiche.

Per la pianificazione del lavoro e per garantire la uniformità dei dati sono stati predisposti un questionario e un software, rispettivamente per la raccolta e la gestione dei dati in ottemperanza della Direttiva CEE 337/85.

Per controllare il possibile inquinamento causato dagli impianti di piscicoltura è stato effettuato uno studio pilota dell'alto corso di un fiume, in Italia centrale, in cui sono localizzati alcuni allevamenti ittici. Per uno di questi impianti è stato attuato un piano di monitoraggio comprendente esami chimici, fisici e microbiologici delle acque in entrata e in uscita, completato dallo studio dei macroinvertebrati bentonici con il calcolo dell'*Extended Biotic Index*. I risultati delle analisi hanno consentito di evidenziare profonde modificazioni dell'ambiente idrico sia per l'aumento di materiale organico sia, soprattutto, per i trattamenti eseguiti in allevamento intensivo. A tal proposito, anche il mangime somministrato è risultato essere una componente essenziale: con la finalità di mantenere inalterate qualità ed efficacia del mangime, è stata verificata l'applicabilità della tecnica "Riflettanza nel vicino infrarosso" (NIR) alle formulazioni mangimistiche a garanzia dell'allevatore e del consumatore.

Caratteristiche chimiche e biologiche di oli essenziali e riflessi applicativi

Responsabile scientifico
Giuseppe Salvatore (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta
Nel corso del 2000 sono stati svolti:

- Studi integrati di chimica analitica strumentale
  È stata svolta un'indagine conoscitiva della composizione di 16 oli essenziali di *Melaleuca alternifolia* di importazione e presenti sul mercato nazionale, al fine di ricercare un campione ottimale nella composizione da utilizzare per le prove biologiche. Dei vari tipi riscontrati è parso il più adeguato quello a più alto contenuto di terpinen-4-olo (ca 40 %) e basso contenuto di 1,8-cineolo (massimo 5 %). Sono state approfondite le possibilità applicative *della Solid Phase Micro-Extraction/Head Space* nei confronti di droghe vegetali e di altre matrici, al fine di definire il profilo compositivo della componente volatile e di accertare l'esistenza di chemotipi differenti per una stessa specie vegetale, con particolare riferimento alla presenza di sostanze cancerogene.
- Proseguimento degli studi sulle proprietà antibatteriche e antifungine degli oli essenziali
  In particolare sono stati svolti studi sulla *Melaleuca alternifolia.*

La contaminazione biologica nelle produzioni e nelle trasformazioni alimentari

Responsabile scientifico
Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

- Botulismo
  Nell'ambito dell'attività del Centro nazionale di riferimento per il botulismo, sono stati studiati 38 casi sospetti dei quali 13 confermati nell'ambito di 10 episodi. Sono stati inoltre diagnosticati tre casi di botulismo infantile, tutti e tre correlati al *Clostridium botulinum* tipo B, e un episodio di botulismo aviario tipo C. Sono inoltre proseguite le prove per studiare l'influenza del pH e delle basse temperature sullo sviluppo e la tossinogenesi dei ceppi neurotossigeni di *Clostridium butyricum* isolati in Italia. Su tali ceppi sono state inoltre eseguite prove preliminari per valutare l'influenza delle alte pressioni idrostatiche sulla resistenza delle spore. Sono state avviate le prove di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Clostridium botulinum* isolati da pazienti e da campioni di mascarpone durante l'indagine sugli episodi di botulismo alimentare verificatisi nel 1996. Le stesse tecniche di caratterizzazione, basate sulla polymerose chain reaction (PCR) e sulla PFGE, sono state applicate allo studio delle relazioni filogenetiche tra i ceppi di *Clostridium butyricum* neurotossigeni isolati in Italia.
- Listeriosi
  Nell'ambito del progetto "Studio della listeriosi alimentare e umana e realizzazione di un sistema sperimentale di sorveglianza" sono stati caratterizzati biochimicamente 340 ceppi di *Listeria monocytogenes* presunte, inviati da varie regioni italiane nel corso dell'anno 2000, isolati prevalentemente da carni fresche e trasformate. I risultati dell'analisi biochimica hanno confermato l'appartenenza alla specie *Listeria monocytogenes* nell'88% dei ceppi studiati; il restante 12% è stato identificato prevalentemente come *Listeria innocua.* I ceppi confermati come *Listeria monocytogenes* sono stati sierotipizzati, utilizzando antigeni somatici e flagellari. I sierotipi più frequentemente riscontrati sono stati l'1/2a (37,6%), l'1/2b (17,4%), l'1/2c (22,5%) e il 4b (13,9%). Sono stati confrontati i profili molecolari di ceppi di *Listeria monocytogenes* isolati da alimenti carnei e da campioni clinici, provenienti da casi sporadici di listeriosi, segnalati in Italia negli ultimi sette anni e per i quali il veicolo dell'infezione non è stato identificato.
  Lo scopo di tale studio retrospettivo è stato quello di identificare un clone prevalente (persistente nel tempo e con ampia distribuzione geografica) che potesse essere associato ai casi sporadici di listeriosi. Ceppi di *Listeria monocytogenes,* associati con due recenti casi di listeriosi non invasiva, sono stati paragonati con ceppi invasivi di origine clinica allo scopo di identificare eventuali

differenze e con ceppi di origine alimentare allo scopo di verificarne la distribuzione negli alimenti, mediante tecniche di tipizzazione molecolare basate sulla PCR e sulla PFGE. È stato inoltre eseguito uno studio sui geni associati alla virulenza di questi ceppi, per l'approfondimento della diversità dei meccanismi alla base della patogenicità.

- Residui di farmaci da trattamento
  Nell'ambito delle attività finalizzate al controllo microbiologico per la presenza dei residui di farmaci da trattamento veterinario ad azione inibente, è stata messa a punto una tecnica per l'inattivazione del lisozima che rappresenta il principale problema nel controllo microbiologico della matrice Uova. Inoltre, è stato definito un protocollo operativo specifico per la ricerca dei residui di antimicrobici possibili in questa matrice.
  Per quanto riguarda le matrici Carne e Latte è stata ulteriormente approfondita la parte che riguarda l'identificazione presuntiva degli inibenti.
  Il laboratorio ha partecipato al *proficiency test*, organizzato dal Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui di antimicrobici (Fougeres, Francia) sulla matrice Latte: Star milk and Delvotest (2000).
  È inoltre continuato il progetto "Incidenza dell'antibiotico-resistenza in ceppi di *Listeria monocytogenes* e identificazione dei plasmidi di resistenza", che ha permesso l'individuazione di due ceppi multiresistenti, sui quali si stanno attualmente approfondendo aspetti di biologia molecolare.
  È stata valutata l'attività inibente del *Tea tree* oil rispetto ad una serie di microrganismi patogeni e, inoltre, quella di alcuni biofenoli estratti dall'olio di oliva (oleuropeina, p-HPEA, 3,4-DHPEA e acido protocatecuico) nei confronti di 60 ceppi batterici.

Fattori nutrizionali in relazione ai fabbisogni alimentari e allo stato di salute

Responsabile scientifico
Elisabetta Sanzini (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Relativamente allo studio sull'adeguatezza delle assunzioni alimentari, ai fini della sorveglianza nutrizionale e per eventuali interventi di nutrizione applicata, l'attenzione è stata ancora posta alle donne che allattano e ai bambini che si alimentano al seno.

È stata ultimata l'elaborazione statistica dei *recall* alimentari di 125 nutrici italiane, selezionate tra 210, prive di patologie e appartenenti a tre aree geografiche (Nord, Centro e Sud), a cui è stato anche richiesto di raccogliere una quota di latte. Per quanto riguarda la distribuzione, la qualità e la varietà degli alimenti, solo il 15% delle mamme considerate presenta un'associazione di consumi che può essere considerata equilibrata, mentre per il resto prevalgono stili alimentari molto diversificati e difficilmente valutabili. Dal calcolo degli *intakes* dei nutrienti l'apporto energetico con la dieta è per tutte le nutrici al di sotto del fabbisogno raccomandato. Al contrario, l'assunzione di proteine e le percentuali di energia provenienti dai lipidi e dagli acidi grassi saturi sono più alte rispetto a quanto raccomandato. L'assunzione di acidi grassi polinsaturi rientra negli *intakes* consigliati, mentre la percentuale di energia proveniente dai carboidrati e la quantità di fibra sono più bassi dei livelli di assunzione raccomandati.

Sui campioni di latte materno raccolti, oltre all'azoto totale, azoto proteico, azoto non proteico, azoto degli aminoacidi liberi, che sono stati già studiati in precedenza, è stata completata l'analisi della componente azotata considerando anche frazioni come la creatina, la creatinina e l'acido urico.

Tutti i dati ottenuti provengono da un numero di campioni sicuramente unico: 195 prelievi di latte materno effettuati a un mese di vita del neonato, raccolti in sette centri pediatrici distribuiti sul territorio nazionale e provenienti da nutrici sane che hanno partorito dopo 37 settimane e che hanno allattato esclusivamente al seno.

Per quanto riguarda l'assunzione di integratori di aminoacidi, praticata da molti sportivi, è stato messo a punto un metodo analitico mediante elettroforesi capillare in grado di distinguere le forme racemiche degli aminoacidi, che permetterà di verificare la corretta formulazione di questi prodotti che dovrebbero utilizzare solo forme levo, le uniche metabolicamente utilizzabili.

Infezioni da *Escherichia coli* 0157 e altri *E. coli* verocitotossina-produttori in Italia

Responsabile scientifico
Alfredo Caprioli (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

È stata intensificata l'attività di sorveglianza delle infezioni da *E. coli* O157 e da altri ceppi di *E. coli* verocitotossina-produttori (VTEC), per la quale l'Istituto agisce da centro di riferimento.

Con la collaborazione degli istituti zooprofilattici sperimentali sono state condotte indagini sugli animali serbatoio. VTEC O157 è stato isolato da bovini da carne al macello, con prevalenze variabili tra lo 0 e il 15% in funzione della stagione e della tipologia degli animali esaminati. Il microrganismo è stato anche isolato da latte di massa vaccino e ovino.

Studi su specie animali non-ruminanti hanno consentito di dimostrare la presenza di VTEC in oltre il 10% di circa 700 piccioni catturati in diverse aree della città di Roma. Gli stipiti isolati non appartenevano ai sierotipi attualmente ritenuti patogeni per l'uomo e producevano tutti una particolare variante della tossina VT2.

Mediante analisi dei frammenti di restrizione dei prodotti di amplificazione genica (PCR-RFLP) è stato messo a punto uno schema di tipizzazione delle diverse varietà del gene codificante per "intimina", una proteina di membrana che rappresenta il principale fattore di adesione di *E. coli* O157 e degli altri VTEC patogeni per l'uomo. Sono stati identificati sette tipi diversi del gene e ne è stata studiata la distribuzione in ceppi appartenenti a diversi sierotipi e isolati da diverse specie animali.

Modelli di valutazione della qualità di alimenti lipidici in relazione alla produzione primaria e ai processi tecnologici di trasformazione

Responsabile scientifico
Adriana Piccioli Bocca (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Sono state condotte analisi su matrici lipidiche di prodotti ittici per la valutazione del contenuto di sostanze xenobiotiche (alchilfenoli) da contaminazione ambientale. Le indagini hanno contemplato l'uso del gas cromatografo-massa (GC-MS) dopo pretrattamento del campione. I risultati, finora ottenuti da tre specie di molluschi (mitili, seppie, calamari) provenienti dal mare Adriatico (nord, centro, sud), hanno messo in evidenza la presenza dei suddetti xenobiotici in quantità che saranno prese in considerazione per una prima valutazione del rischio.

È proseguito lo studio su oli di semi di pressione sottoposti a trattamenti termici e di conservazione spinti. Dall'esame dei vari parametri presi in considerazione (valori spettrofotometrici, acidità, perossidi, 13 C NMR, composizione acidi grassi) è scaturita una combinazione lineare tra le variabili sotto forma di formula matematica che permette di definire la stabilità degli oli.

È stata infine ultimata una ricerca sul contenuto di elementi in traccia di carattere nutrizionale e tossicologico in latte bufalino e derivati, che ha consentito di definirne i livelli e di correlarli ai processi tecnologici di produzione.

La modificazione del comportamento alimentare nella prevenzione e nella cura dell'obesità e di altre malattie con fattore di rischio nutrizionale

Responsabile scientifico
Stefano Scucchi (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono stati raccolti numerosi dati finalizzati a valutare:

- i fattori metabolici, psicologici e comportamentali, che influenzano l'aderenza ai programmi di riduzione e mantenimento del peso corporeo;
- la relazione tra livelli di colesterolo e umore.

Lo studio ha dimostrato che nei soggetti obesi con alti gradi di *binge eating*, i livelli di leptina sono correlati alla percentuale di grasso corporeo e, indipendentemente dalla massa grassa, al rapporto vita-fianchi. In tali soggetti è stata dimostrata anche l'esistenza di una relazione inversa tra leptina e restrizione cognitiva. Relativamente all'analisi dell'associazione tra livelli ematici di colesterolo totale e livelli di alexitimia (la capacità di riconoscere e/o descrivere le emozioni), lo studio ha confermato l'esistenza di una correlazione significativa tra bassi livelli di colesterolo e alti livelli di alexitimia, suggerendo che tale costrutto può rappresentare una misura più sensibile, rispetto alla depressione e alla rabbia/ostilità, della possibile associazione tra colesterolo e umore.

Qualità e strategie d'impiego dei vaccini virali ad uso veterinario

Responsabile scientifico
Maria Tollis (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito dell'attività di ricerca dedicata allo sviluppo di metodi alternativi ai saggi su animali previsti per il controllo di qualità dei vaccini virali, è stata messa a punto una metodica di Polymerase Chain Reaction per la ricerca del virus dell'anemia infettiva del pollo (CAA) nei vaccini aviari ed è stato avviato il processo di validazione della stessa. È stata inoltre completata la caratterizzazione genotipica di un numero significativo di isolati di virus della diarrea virale bovina (BVDV) provenienti da allevamenti di un'area altamente rappresentativa della situazione di campo, in Italia. Lo studio ha consentito di accertare l'esclusiva presenza in Italia di BVDVs di tipo I e, di conseguenza, di escludere la presenza di BVDVs di tipo 2, questi ultimi isolati negli ultimi dieci anni in diversi Paesi extraeuropei e responsabili, nei bovini colpiti, di sindromi caratterizzate da estrema gravità.

Sempre in tema di epidemiologia molecolare, è stato completato un approfondito studio relativo alla caratterizzazione di ceppi H5N2 e H5N9 (rispettivamente caratterizzati da alta e bassa patogenicità per specie aviarie domestiche) di virus dell'influenza aviaria, isolati nel corso dei focolai del 1997-1998 in Veneto. La particolare importanza dello studio è stata sottolineata dalla dimostrazione che i ceppi di virus H5N2 sono apparsi antigenicamente simili ai ceppi H5N1, responsabili degli episodi, fatali, di influenza umana a Hong Kong nel 1997 e trasmessi direttamente da volatili domestici all'uomo.

La sicurezza chimica nella produzione e trasformazione dei prodotti alimentari

Responsabile scientifico
Rosa Draisci (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

Nell'ambito degli studi sulla valutazione della sicurezza chimica e sullo sviluppo di metodologie di controllo dei fattori di rischio nei prodotti e nei processi alimentari, è stato sviluppato il primo metodo chimico per l'identificazione di nuove tossine marine responsabili di sindromi *Azaspiracid Shellfish Poisoning* (AZP).

Nel settore della valutazione del rischio residui, sono stati sviluppati metodi di conferma avanzati – conformi ai nuovi criteri analitici per l'identificazione dei residui di prossima adozione in sede di Unione Europea – per l'identificazione di numerose sostanze anabolizzanti e di loro metaboliti, quali 17αOH-19-nortestosterone, testosterone, progesterone, 17-β-estradiolo, di corticosteroidi e di antimicrobici delle classi dei macrolidi, tetracicline, cloramfenicolo, tiamfenicolo, in fluidi biologici e alimenti di origine animale. Sono stati parallelamente sviluppati e validati metodi di screening di moderna concezione, quali saggi elettrochimici ELISA e metodi DELFIA, per la determinazione di sostanze anabolizzanti ad azione estrogena. Sono stati infine condotti studi di residuo su sostanze ad azione antimicrobica del gruppo delle tetracicline in alimenti di origine animale e prodotti di trasformazione. Sono state infine pianificate e avviate le attività di studio per la valutazione dei contenuti fisiologici di sostanze utilizzate per fini anabolizzanti negli atleti e/o negli animali, quali il 17βOH-19-nortestosterone e il boldenone.

Nell'ambito delle attività relative all'assicurazione della qualità nei laboratori preposti al controllo dei prodotti alimentari, sono proseguite le attività dell'Istituto quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (ORL) con il completamento del sistema qualità dell'ORL, la pianificazione e l'avvio delle attività di

riconoscimento, che attualmente interessano 62 laboratori; sono state completate le attività di riconoscimento per tre laboratori del Servizio Sanitario Nazionale, che risultano ad oggi riconosciuti dall'ORL dell'Istituto.

Studio sulla trasmissione di contaminanti microbiologici ambientali ad alimenti di origine animale e strategie preventive

Responsabile scientifico
Laura Toti (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Nel progetto viene preso in esame l'impatto della contaminazione microbiologica su prodotti di origine animale. I principali temi trattati sono:

- studio sulla contaminazione e decontaminazione di alcuni tipi di alimenti (prodotti carnei, mangimi e uova) da parte di batteri patogeni, con particolare riferimento alle salmonelle;
- rilevamento della produzione di sostanze tossiche da parte di batteri autoctoni, in particolare vibrionacee, nei prodotti della pesca;
- studio della trasmissione di agenti virali attraverso gli alimenti mediante tecniche di biologia molecolare.

Sviluppo di metodi diagnostici e presidi immunizzanti innovativi per la prevenzione e il controllo delle infezioni batteriche degli animali

Responsabile scientifico
Rosanna Adone (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

I risultati hanno riguardato l'uso del test gamma-interferon (γ-IFN) per la diagnosi di brucellosi e hanno indicato la possibilità di utilizzare il nuovo strumento diagnostico per svelare soggetti trattati con *B.abortus* RB51. Ulteriori ricerche su RB51 hanno sviluppato nuovi saggi di identificazione per un riconoscimento ufficiale richiesto dalle autorità sanitarie e giudiziarie. Trattasi infatti di un singolare ceppo vaccinale, in fase-R, adottato in USA, sequestrato in Italia perché importato illegalmente, che non produce anticorpi verso antigeni convenzionali in fase-S, utilizzati per la sorveglianza siero-diagnostica della brucellosi e che, pertanto, ha richiesto lo studio di un antigene omologo (Ag-RB51/ISS) per la reazione di fissazione del complemento capace di monitorare la risposta umorale in soggetti trattati con RB51.

Studi sul profilo delle citochine indotte in topini vaccinati con RB51 hanno dimostrato che l'incremento di IL-12 e IFN-γ è stato inversamente proporzionale alle Unità Formanti Colonia (UFC) rilevate dalle milze, suggerendo un ruolo critico di queste citochine nella clearance dell'infezione.

Studi sulla tipizzazione di ceppi *Bacillus anthracis*, mediante *Multiple Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis* hanno evidenziato che 25 ceppi erano identificati come cluster A1 (17 genotipo-1; 5 genotipo-3; 1 genotipo-8 e 2 genotipo-12); il ceppo vaccinale CARBOSAP, come cluster A1 e genotipo-3.

Altre ricerche sono state sviluppate a latere del progetto e hanno interessato la descrizione di isolamenti di *Candida rugosa* da giovani tacchini dopo trattamento terapeutico contro la coccidiosi e studi parassitologici e sierologici relativamente ad un caso di infezione congenita da *Neospora caninum* in un vitello clinicamente sano.

Valutazione dei fattori di rischio correlabili alla presenza di micotossine in alimenti vari con particolare riferimento ai cereali

Responsabile scientifico
Marina Miraglia (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta

Lo studio si è proposto di verificare la contaminazione da micotossine di polveri aerodisperse in alcuni ambienti di lavoro, in cui avviene la manipolazione di matrici alimentari suscettibili alla contaminazione

da Aflatossine e Ocratossina A (cacao, caffè e spezie). Inoltre, allo scopo di valutare l'impatto sulla salute umana dovuto alla inalazione delle micotossine considerate, è stato effettuato uno studio parallelo su campioni di siero appartenenti a donatori volontari addetti allo svolgimento di mansioni a rischio nelle aree investigate. Secondo le modalità previste dalla normativa UNI ISO 7708 del 1998 sono stati prelevati 44 campioni di polveri aerodisperse in tre diversi stabilimenti della provincia di Livorno e, contemporaneamente, sono stati prelevati campioni di siero dei lavoratori esposti che, attraverso il consenso informato, hanno aderito alla ricerca in atto. Il lavoro ha previsto la messa a punto di un metodo di analisi per micro-quantità di polvere, che ha previsto l'estrazione in fase organica degli analiti, un processo di purificazione e la determinazione quantitativa attraverso cromatografo liquido ad alta risoluzione (HPLC). Sono stati analizzati in un secondo tempo i sieri raccolti, secondo un metodo analitico già noto e ottimizzato in termini di tempi e di risorse nel corso di questa ricerca. Dallo studio è emerso che le polveri presenti negli ambienti di lavoro indagati sono risultate contaminate da aflatossine e ocratossina A, e che ciò determina un impatto significativo sulla salute umana, come dimostrato dai risultati ottenuti relativamente ai sieri.

Questo studio getta le basi per ulteriori approfondimenti finalizzati al monitoraggio degli ambienti di lavoro, affiancando anche studi di tipo epidemiologico e valutazioni del quadro anamnestico dei lavoratori, così da permettere una univoca correlazione con patologie professionali specifiche.

Valutazione del benessere degli animali da reddito e tutela del consumatore

Responsabile scientifico
Gianfranco Brambilla (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

Sintesi dell'attività svolta

L'utilizzo illegale di promotori di crescita in zootecnia causa modificazioni nell'omeostasi degli animali con conseguenti modifiche biochimiche-cliniche e morfo-funzioniali, rilevabili sia in allevamento, sia al macello durante la visita *ante mortem* e *post mortem*. Scopo della ricerca è stato quello di identificare gli opportuni parametri biochimico-clinici e morfo-funzionali in grado di evidenziare, in maniera oggettiva, stati di turbata omeostasi, riconducibili ad esposizioni farmacologiche di massa non giustificabili con necessità terapeutiche. Gli studi hanno riguardato:

- la correlazione tra formula leucocitaria, dimensioni del timo, dimensione delle ghiandole surrenali nel bovino da carne e la somministrazione di massa di farmaci antiinfiammatori corticosteroidei, quali agenti permissivi della lipolisi, in combinazione con farmaci beta adrenergico-mimetici;
- la correlazione tra le dimensioni e la numerosità della popolazione delle cellule somatotrope nell'adenoipofisi di bovine da latte e la produzione di latte, per rilevare il feed-back negativo, conseguenza di somministrazioni esogene con ormone somatotropo bovino.

AREA 13 - GARANZIA DELLA QUALITÀ

Nuovi metodi, modelli animali e *ex vivo* per la valutazione dell'immunogenicità e sicurezza dei vaccini

Responsabile scientifico
Graziella Orefici (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

Il progetto nasce dalla necessità di riunire e organizzare le attività di ricerca e di assicurazione della qualità nel campo dei vaccini. Sono stati esaminati i seguenti vaccini:

- vaccino antiemofilo: è stato messo a punto un metodo che si basa sulla ultracentrifugazione e sulla determinazione del ribosio per la valutazione quantitativa del polisaccaride libero nel vaccino. Poiché, tuttavia, questo metodo non è applicabile ai nuovi vaccini combinati, si pensa di validare in parallelo un metodo quantitativo HPLC (High Performance Liquid Chromatography);

- vaccino antimeningococcico: è stato messo a punto un metodo HPLC per la determinazione del taglio molecolare per i sierotipi A,C,Y e W, basandosi sulle tecniche sviluppate per il vaccino antiemofilo. È stato messo a punto un saggio di identità del vaccino mediante immunodiffusione;
- vaccino antipneumococcico: allo scopo di valutare quale potrebbe essere l'impatto del nuovo vaccino eptavalente coniugato, è continuato lo studio dei sierotipi circolanti in Italia nei casi di meningite e di infezioni con emocoltura positiva. I risultati mostrano che circa l'80% dei ceppi isolati appartiene a sierotipi presenti nel vaccino o cross reattivi;
- vaccino antidifterico: attraverso un saggio di collaborazione europeo, sono stati analizzati vari metodi per la valutazione dei titoli anticorpali antidifterici. È stata studiata la copertura immunitaria nella popolazione italiana.

AREA 14 - VALORIZZAZIONE DELLE RISORSE TECNICHE

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

Responsabile scientifico
Luigi Gagliardi (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta

L'attuale normativa comunitaria (Direttiva 76/768CEE) e il relativo recepimento nazionale, (Legge n. 713/1986), che sta per essere implementata mediante l'approvazione della XXVI modifica della Commissione CE, prevede per l'Istituto un ruolo centrale e fondamentale nell'elaborazione di metodi analitici per il controllo della conformità chimica e microbiologica dei prodotti cosmetici. A questo riguardo, uno dei compiti istituzionali sarà quello di studiare tecniche analitiche idonee alla verifica dei disposti normativi che, mediante una serie di allegati tecnici, individuano sostanze proibite (Allegato II con circa 450 voci, che possono diventare oltre 2000 se si considerano le sostanze apparentate e i derivati previsti in alcuni casi) e quelle sottoposte a vincoli formulativi e/o quantitativi (Allegati III, IV e V con circa 700 sostanze, articolate tra conservanti, filtri solari, coloranti, fragranze e coloranti di ossidazione). In questo quadro, nell'anno 2000, sono state preparate e pubblicate una serie di metodiche analitiche innovative che hanno preso in considerazione le seguenti sostanze:

- n. 11 sostanze riportate nell'Allegato III;
- n. 21 sostanze riportate nell'Allegato IV;
- n. 28 sostanze riportate nell'Allegato V;
- n. 56 sostanze riportate nell'Allegato II.

Si sottolinea l'importanza dello studio delle sostanze dell'Allegato II che pur non essendo tra quelle per le quali è prevista la preparazione di metodi ufficiali - in quanto non comprese tra gli ingredienti utilizzabili da parte dell'industria cosmetica - presentano un fattore di rischio legato al loro potenziale impiego. A questo proposito, è da sottolineare che, nell'ultimo triennio, l'Istituto ha individuato, mediante l'applicazione dei metodi proposti, in numerosi cosmetici di importazione ad attività prevalentemente antiforfora e lenitiva distribuiti sull'intero territorio dell'Unione Europea, sostanze proibite tra le quali steroidi glucocorticoidi e antibiotici.

Studio di biosistemi con metodologie fisiche sperimentali, teoriche e computazionali

Responsabile scientifico
Filomena Mazzei (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- struttura e dinamica di biomolecole: caratterizzazione delle proprietà elastiche di chimere e ibridi DNA/RNA di 30 bp contenenti la sequenza polypurine tract (PPT), che interagisce con la

trascrittasi inversa in HIV. Studio dell'effetto di una 8-oxo-dA sulle proprietà statiche e dinamiche di oligonucleotidi sintetici;

- dinamica di sistemi di interesse biologico: conclusione del lavoro su di un modello di DNA finalizzato alla caratterizzazione dei processi dinamici associati al processo di trascrizione. Il modello dinamico non lineare utilizzato, studiato sia analiticamente che attraverso simulazioni, mette in rilievo come la struttura elicoidale possa avere un ruolo essenziale nella stabilità del processo che accompagna la lettura delle basi;
- reti neuronali: sviluppo di dispositivi elettronici neuromorfi (reti di neuroni impulsanti con sinapsi plastiche su chip VLSI (Very Large Scale Integration) e di interfacce per la loro comunicazione asincrona (interfaccia bus "AER-PCI"). Formulazione di un approccio analitico e, in particolare, di uno sviluppo perturbativo per la descrizione del comportamento di reti neuronali in regimi stazionari e transitori e la determinazione delle condizioni di stabilità.

Sviluppo e applicazione di metodi statistici per l'analisi di dati longitudinali

Responsabile scientifico
Flavia Chiarotti (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta

È proseguito l'aggiornamento degli schemi di analisi, precedentemente sviluppati, per un più approfondito uso delle informazioni raccolte, anche in considerazione di problemi legati all'etica della sperimentazione, clinica e animale [riduzione del numero di unità sottoposte a sperimentazione animale seguendo il principio detto delle 3R: *replacement* (sostituzione, quanto più è possibile, delle sperimentazioni che utilizzano animali con metodologie alternative di ricerca), *reduction* (riduzione del numero di animali utilizzati nella ricerca), *refinement* (adozione di strategie che riducono al minimo le sofferenze degli animali utilizzati negli esperimenti)].

Sono state studiate alcune condizioni di applicabilità della scomposizione ortogonale della statistica del test nei modelli dell'analisi della varianza non parametrica con più fattori tra soggetti ed entro soggetti, per l'analisi di dati di ontogenesi comportamentale con distribuzione non-normale, determinando quali condizioni possano inficiare i risultati dell'analisi trovando le possibili soluzioni. Tali metodi sono stati applicati per l'analisi di dati comportamentali di topi per valutare gli effetti di variazioni di campo gravitazionale (nell'ambito del progetto dell'Agenzia Spaziale Italiana) e di dati di scimmie marmoset per valutare l'influenza del contesto sociale sull'emissione di richiami vocali specifici in presenza di cibo. Sono stati analizzati dati di sperimentazioni cliniche.

Sviluppo, controllo e valutazione di processi fermentativi modello per la produzione in scala pilota di biomasse e metaboliti di interesse sanitario tramite l'impiego di microorganismi geneticamente modificati e non

Responsabile scientifico
Laura Nicolini (Servizio Biologico)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso delle produzioni effettuate in scala di laboratorio (*shaken-flasks* da 500 ml, fermentatore da 5 l) e pilota (fermentatori da 50 l), sono stati raccolti ed elaborati i dati ricavati dal monitoraggio dei parametri coinvolti nei processi fermentativi (agitazione, variazione del pH, percentuale di O2 disciolto, densità ottica, consumo dei gruppi riducenti, peso secco, conta in camera di Thoma) nonché la documentazione fotografica realizzata tramite le osservazioni al microscopio ottico delle fasi di crescita e del controllo degli inquinanti. Tutti i dati sono stati tabulati e riuniti in schede organizzate in un database di lavoro, a disposizione di coloro che necessitano di documentazione di riferimento per le produzioni di microorganismi in scala sia di laboratorio che pilota. Si prevede di completare la documentazione con i dati raccolti presso i laboratori interni ed esterni, che svolgono gli studi di attività e funzione delle proteine prodotte per aumentare la fruibilità del sistema.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA DI RICERCA E DI SERVIZIO

È costituita da vari progetti e iniziative di studio finanziati su fondi intramurali "Spese per le attività scientifiche istituzionali".

Osservatorio fumo, alcol e droga

Responsabile scientifico
Piergiorgio Zuccaro (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta
L'Osservatorio su fumo, alcol e droga dell'Istituto Superiore di Sanità è attivo dal 1° gennaio 2000 ed è stato costituito per fornire le basi informative, formative e di sorveglianza utili per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dalla WHO e dall'Unione Europea.

Il settore tabagismo ha attivato:

- il Telefono Verde contro il Fumo (TVF), che rappresenta un'azione concreta per perseguire l'obiettivo di una diminuzione dei fumatori. Esso fornisce: informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi, e un servizio di counselling telefonico; crea una banca dati degli ambulatori sul tabagismo; promuove e sostiene iniziative di sensibilizzazione sul problema;
- un monitoraggio della comunicazione al fine di individuare e quantificare la promozione occulta o involontaria del consumo di tabacco attraverso i mass media;
- la predisposizione delle linee guida sul tabagismo.
- Il settore alcol ha attivato:
- il Telefono Verde Alcol: l'attività è svolta congiuntamente all'iniziativa riguardante il fumo;
- un monitoraggio della comunicazione riguardante l'alcol, congiuntamente all'iniziativa del settore fumo.

Il settore droga è impegnato in progetti riguardanti interventi di prevenzione, sorveglianza epidemiologica e tossicologica e riabilitazione.

Progetto speciale di creazione della scuola nazionale di sanità pubblica

Responsabile scientifico
Ranieri Guerra (Segreteria per le Attività Culturali)

Sintesi dell'attività svolta
Nell'anno 2000 le attività svolte nell'ambito del progetto speciale di ricerca Scuola Nazionale di Salute Pubblica sono state orientate alla stesura del piano strategico triennale del progetto. Le principali componenti di attività sono state rivolte:

- all'identificazione e al reclutamento delle risorse umane con cui costituire il team di ralizzazione del progetto;
- ad un'opera di benchmarking sulle attività e le stutture delle scuole di sanità pubblica europee (ASPHER), statunitensi (ASPH), canadesi e australiane che ha portato alla ricognizione di modelli di ricerca e di organizzazione, oltre alla creazione di prospettive di collaborazione istituzionali
- ad una ricerca di mercato attraverso i principali produttori di piattaforme digitali per la realizzazione di attività di formazione in modalità Distance Learning, per cui si è acquisito un sistema elettronico completo.

Queste attività di ricerca e contatto hanno consentito di focalizzare le linee strategiche dell'impianto concertuale del progetto e di identificare interlocutori professionali e partner tecnologici da coinvolgere nelle successive fasi previste dal progetto.

Programma per i percorsi diagnostico-terapeutici

Responsabile scientifico
Alfonso Mele (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Nel corso del 2000 sono state avviate le seguenti attività:

- produzione di un documento di indirizzo su "Gestione dell'operatore sanitario con infezione HBV e HCV", con l'obiettivo di redigere un documento sulla gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo, con particolare riguardo alla protezione del paziente nei confronti del rischio di trasmissione nosocomiale di patogeni ematici e alla tutela del lavoratore ospedaliero;
- avvio della produzione di una linea guida su "Uso della vaccinazione anti-epatite A in Italia". Sono stati individuati i quesiti clinici ritenuti più rilevanti sull'uso del vaccino ai quali il panel multidisciplinare di esperti è tenuto a rispondere sulla base della migliore informazione disponibile in letteratura;
- avvio della produzione di una linea guida su "Gestione del paziente con sindrome influenzale acuta" allo scopo di:
  - fornire raccomandazioni sull'uso dei farmaci sintomatici e terapeutici;
  - promuovere il self-management dell'infezione acuta non complicata;
  - fornire criteri di ospedalizzazione. Si è riunito il panel multidisciplinare di esperti ed è stata avviata la revisione sistematica della letteratura disponibile;
- contributo alla revisione della nota della Commissione Unica del Farmaco (CUF) sugli ipocolesterolemizzanti. In collaborazione con il Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS) è stata approntata una scheda di valutazione del rischio di eventi coronarici applicabile alla realtà italiana.

Registro nazionale delle malattie rare

Responsabile scientifico
Domenica Taruscio (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta

I principali problemi sanitari derivanti dalle patologie genetiche coincidono in larga parte con quelli correlati alle malattie rare (MR); queste ultime, infatti, sono per il 90% geneticamente determinate. Le MR sono un ampio ed eterogeneo gruppo di malattie, tutte accomunate dalla bassa prevalenza nella popolazione (≤5 casi per 10.000 abitanti secondo i criteri adottati dall'Unione Europea). Questo è uno dei motivi principali del lento adeguamento delle conoscenze scientifiche: infatti, oltre a costituire un gruppo di patologie orfane che poco interesse suscitano nel mercato della salute e finiscono per essere trascurate dalla ricerca biomedica, esse non consentono l'accumulo in tempi accettabili di osservazioni su un numero di casi sufficienti a descrivere la storia naturale della singola malattia e a svelarne i determinanti nonché i fattori di rischi associati.

Nel corso del 2000, è stato istituito (DM del 24.04.2000, GU n. 131 del 7.06.2000) e attivato il Registro nazionale delle MR presso l'Istituto.

Scopo del Registro è ottenere informazioni accurate sulla epidemiologia delle MR. Ad oggi è stata effettuata un'indagine conoscitiva su oltre 500 centri di diagnosi e terapia del Servizio Sanitario Nazionale; i risultati hanno rivelato la presenza di oltre 700 malattie distribuite sul territorio nazionale, ma soprattutto la presenza di forti disomogeneità sia per la qualità dei dati pervenuti che per i criteri e percorsi diagnostici utilizzati.

Una volta a regime, l'analisi dei dati raccolti nel Registro permetterà di effettuare la stima della prevalenza e dell'incidenza: informazioni oggi assenti per la maggior parte delle malattie rare.

L'analisi della distribuzione spazio-temporale delle varie malattie potrà consentire la identificazione di eventuali cluster e/o sottopopolazioni a rischio; da questi dati si potranno derivare priorità sia per interventi sanitari mirati che per indirizzare successivi studi eziopatogenetici.

In una fase successiva i dati del Registro potranno, inoltre, essere utilizzati per programmare e indirizzare studi per la identificazione di fattori che condizionano la prognosi di specifiche MR e per la elaborazione di modelli epidemiologici idonei allo studio delle malattie rare.

Sistema per l'assicurazione della qualità

Responsabile scientifico
Elena Ciranni (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta
È stata data una prima attuazione al processo di adeguamento dell'Istituto nel rispetto del Sistema per l'Assicurazione della Qualità. In questa fase, con il finanziamento assegnato, sono stati avviati gli acquisti e gli adeguamenti di apparecchiature necessarie per il controllo ufficiale dei medicamenti e dei dispositivi medici, in conformità con le prescrizioni del Sistema stesso.

Sistema informativo per l'individuazione di descrittori dell'attività tecnico-scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità

Responsabile scientifico
Susanna Conti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
È stata svolta un'ampia e approfondita ricerca bibliografica relativa alla "Science Evaluation" che si è sostanzialmente delineata in due grandi aree:

- un'area tecnica principalmente rappresentata dai lavori che dagli anni '70 ad oggi illustrano la ricerca metodologica e la messa a punto di indicatori per la valutazione della produzione e della produttività scientifica a livello internazionale (impact factor, Science Citation Index, ecc.);
- un'area più divulgativa di *policy management* in cui venire a conoscenza del dibattito che ruota intorno all'uso di tali indicatori per la valutazione della ricerca.

In fase preliminare si è realizzata una base di dati contenente il materiale bibliografico raccolto e indicizzato, il cui reperimento è reso possibile tramite una serie accurata di keyword. Questo prodotto costituisce un primo step per la messa a punto di un sistema informatico consultabile sul web che contenga i dati relativi ai progetti di ricerca sui quali sperimentare indicatori di valutazione dell'attività scientifica.

PROGETTI FINANZIATI SUL FONDO SANITARIO NAZIONALE

Una quota pari all'1% del Fondo sanitario nazionale, annualmente determinato dalla legge finanziaria, è utilizzata per il finanziamento di attività di ricerca finalizzata e corrente svolta dall'Istituto nelle tematiche di sua competenza, ai sensi dell'art. 12 del DL.vo 502/1992 e successive integrazioni.

ATTIVITÀ DI RICERCA FINALIZZATA

Progetti approvati nel 2000

L'attività di ricerca finalizzata si svolge in adesione agli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000.

Complessivamente, i progetti di ricerca finalizzata proposti dall'Istituto sono stati 15 nel 2000, dei quali 13 sono risultati approvati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria istituita presso il Ministero della Sanità.

Tali progetti, in attesa di diventare operativi appena avverrà l'erogazione effettiva dei fondi assegnati, sono riportati qui di seguito ripartiti per tematiche di ricerca e con l'indicazione dei rispettivi responsabili scientifici.

Comportamenti e stili di vita

- **Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale di gemelli**
  Responsabile scientifico
  Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Sicurezza d'uso di farmaci impiegati nelle patologie dell'anziano**
  Responsabile scientifico
  Elena Ciranni (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

- **Valutazione della sicurezza d'uso degli organismi geneticamente modificati (OGM) per l'impiego in alimentazione umana**
  Responsabile scientifico
  Marina Miraglia (Laboratorio di Alimenti)

Malattie infettive

- **Progetto multidisciplinare sulla terapia delle malattie da virus**
  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

Strumenti innovativi per contrastare le malattie infettive

- **Caratterizzazione delle basi genomiche di infezioni virali batteriche e parassitarie e applicazioni per strategie di controllo**
  Responsabile scientifico
  Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

- **Multiresistenza ai farmaci antitubercolari: meccanismi, impatto clinico e approcci immunoterapeutici integrativi**
  Responsabile scientifico
  Lanfranco Fattorini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Malattie invalidanti del sistema nervoso

- **Danno cerebrale ipossico/ischemico nel neonato: studi epidemiologici e sperimentali su diagnosi, terapie e recupero**
  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiologia di Organo e di Sistema)

Patologie d'organo croniche e invalidanti

- **Meccanismi patogenetici e loro immunomodulazione nella prevenzione e nel trattamento delle malattie allergiche**
  Responsabile scientifico
  Gabriella Di Felice (Laboratorio di Immunologia)

Malattie dell'infanzia

- **Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito: predizione, prevenzione e intervento**
  Responsabile scientifico
  Mariella Sorcini (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Genetica e sviluppo umano - Interventi per la diagnosi, la prevenzione e la terapia di malattie ereditarie o degenerative

- **La plasticità delle cellule staminali emopoietiche post-natali**
  Responsabile scientifico
  Giovanni Migliaccio (Laboratorio di Biologia Cellulare)

Terapie oncologiche innovative: strategie su base apoptotica, differenziativa e immunologica

- **Nuove terapie anti-tumorali con interferon: dalla ricerca di base al trial clinico con vaccini tumorali**
  Responsabile scientifico
  Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

- **Strategie innovative per la terapia anti-neoplastica su basi apoptotiche e differenziative**
  Responsabile scientifico
  Mauro Valtieri (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

Patologia connessa con l'invecchiamento

Nell'ambito della ricerca finalizzata "Malattia di Alzheimer" è stato disposto per l'esercizio 2000 il finanziamento dei seguenti progetti:

- **Epidemiologia genetica della malattia di Alzheimer**
  Responsabile scientifico
  Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Progetto italiano sull'epidemiologia della malattia di Alzheimer (IPREA)**
  Responsabile scientifico
  Emanuele Scafato (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Modelli sperimentali di stress: effetti su morte neuronale e meccanismi di neuroprotezione**
  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

- **Processi patogenetici e riparativi in modelli animali e *in vitro* della malattia di Alzheimer**
  Responsabile scientifico
  Giulio Levi (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

- **Meccanismi di traduzione dei segnali cellulari nell'Alzheimer e altre patologie neurodegenerative**
  Responsabile scientifico
  Tamara Petrucci (Laboratorio di Biologia Cellulare)

- **Ruolo dei ricettori A2a dell'adenosina e metabotropici del glutammato nelle demenze da neurodegenerazione striale**
  Responsabile scientifico
  Patrizia Popoli (Laboratorio di Farmacologia)

- **I segnali di traduzione legati ai pathway apoptotici e l'eziopatogenesi dell'Alzheimer**
  Responsabile scientifico
  Anna Rita Franco Migliaccio (Laboratorio di Biochimica Clinica)

- **Ruolo della nicastrina nell'eziopatogenesi dell'Alzheimer familiare: aspetti genetico-molecolari**
  Responsabile scientifico
  Annamaria Confaloni (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

Sicurezza ambientale

- **Effetti diretti e indiretti dei campi elettromagnetici sulla salute**
  Responsabile scientifico
  Paolo Vecchia (Laboratorio di Fisica)

Progetti approvati negli anni 1998 e 1999, operativi nel 2000

Nel 1998, la Costituzione della Commissione Ricerca del Ministero della Sanità ha cambiato le procedure di valutazione dei progetti rispetto a quelle adottate per gli anni 1993-1997, e le modalità gestionali limitandole all'azione coordinata. Vengono di seguito indicati i progetti *in itinere* ripartiti per aree tematiche, con l'indicazione dei responsabili scientifici unitamente ad una sintesi, ove disponibile, dell'attività svolta nell'anno 2000. Si riporta inoltre l'articolazione delle linee di ricerca e delle unità operative di cui siano responsabili ricercatori dell'Istituto. È da notare che la complessità delle procedure amministrative fa sì che i fondi siano utilizzati solo un anno dopo l'approvazione del progetto.

Malattie dell'apparato cardiovascolare e cerebrovascolare

- **Il progetto CUORE - Epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore**
  Responsabile scientifico
  Simona Giampaoli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Il progetto si articola nella seguente unità operativa:

- **Sviluppo di linee guida e di procedure di identificazione precoce dell'abuso alcolico finalizzate alla prevenzione**
  Responsabile scientifico
  Emanuele Scafato (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
È stato costruito il data-base degli studi longitudinali sui fattori di rischio e le malattie cardiovascolari; è stato aggiornato lo stato in vita dei soggetti arruolati; per i deceduti sono state raccolte e codificate le cause di morte; è stato studiato il ruolo protettivo della frequenza cardiaca nello stato di salute della popolazione generale; è stato stilato il protocollo per la realizzazione del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree rappresentative del Paese e realizzato il corso di addestramento per gli operatori coinvolti nel progetto; è stata stimata l'incidenza e la prevalenza delle malattie ischemiche del cuore dal 1970 al 2000 e create proiezioni fino al 2010; sono stati analizzati i dati sui fattori di rischio dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare; è stato descritto l'andamento dell'abitudine al fumo, la distribuzione dei fattori di rischio nelle donne dopo la menopausa e la frequenza della condizione a rischio nei differenti livelli socio-economici.

È stato impiantato il registro italiano della cardiomiopatia iperttopica in 24 centri, stilato il protocollo e la scheda di raccolta dati.

- **Ruolo di agenti infettivi in patologie cardio e cerebro vascolari**
  Responsabile scientifico
  Antonio Cassone (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Il progetto si articola in due unità operative:

- **Risposta immune cellulo-mediata e infiammatoria *Chlamydia* pneumoniae e individuazione di antigeni protettivi**
  Responsabile scientifico
  Antonio Cassone (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Ruolo dell'*Helicobacter pylori* nella cardiopatia ischemica**
  Responsabile scientifico
  Ida Luzzi (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto di ricerca si propone di verificare e approfondire l'ipotesi che ceppi di *Chlamydia pneumoniae* (CP) ed *Helicobacter pylori* (HP) dotati di particolari caratteristiche di virulenza possano essere strettamente associati con la cardiopatia ischemica. In particolare, per quanto riguarda CP, sono state ottenute e studiate tre proteine ricombinanti (HSP60, HSP11 e OMP2) ed è stato valutato con esito positivo la possibilità che, uno o più di questi antigeni adoperati in un saggio immunoezimatico, potesse sostituire in maniera obiettiva il test della microimmunofluorescenza.
Inoltre, sono state studiate le risposte anticorpali contro questi antigeni in soggetti con angina instabile o infarto del miocardio, dimostrando un'assai significativa correlazione fra le risposte anticorpali e HSP60 e in parte, ad OMP2, e la patologia ischemica.
Studi su HP hanno dimostrato che la prevalenza dell'infezione in casi e controlli è risultata elevata, 81,8 e 80,0% rispettivamente. Nel 50% circa dei casi e dei controlli è stata messa in evidenza una risposta anticorpale verso la proteina immunodominante CagA. Questi dati sembrano confermare che HP non svolge un ruolo significativo nella storia naturale delle sindromi ischemiche. Resta da definire se HP possa rappresentare un cofattore che, associato ai fattori di rischio tradizionali od anche alla co-infezione con CP, possa influire su alcuni aspetti della malattia (età di insorgenza, severità clinica, prognosi).

- **Target patogenetici molecolari nella terapia dell'insufficienza cardiaca**
  Responsabile scientifico
  Giuseppe Marano (Laboratorio di Farmacologia)

Sintesi dell'attività svolta
Studi recenti suggeriscono che il propranololo recemico attenua l'ipertrofia cardiaca da sovraccarico pressorio indotto da coartazione del trattato ascendente dell'aorta. Questo effetto antipertrofico, tuttavia, era osservato usando dosi di antagonista molto più alte di quelle necessarie per indurre il blocco dei recettori β-adrenergici. Così non è chiaro se l'effetto antipertrofico del propranololo dipende dalla sua abilità di antagonizzare le azioni cardiache mediate dai recettori β-adrenergici o da effetti indipendenti dall'azione farmacologica primaria.
In un modello murino di ipertrofia ventricolare sinistra, è stato dimostrato che:
- l'effetto antipertrofico del propranololo è indipendente dalla sua attività antagonista nei confronti del recettore β-adrenergico;
- poiché la disopiramide, un antiaritmico della classe I, e il β-propranololo, l'isomero non attivo sui recettori β-adrenergici, sono capaci di prevenire l'ipertrofia, questo effetto molto probabilmente è connesso con l'attività stabilizzante di membrana del propranololo, cioè con la capacità di inibire l'ingresso intracellare di sodio.

Tumori

- **Le neoplasie ematopoietiche: bioterapie staminali innovative e modelli tumorigenici**
  Responsabile scientifico
  Cesare Peschle (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

- **Studio dei determinanti socio-economici, diagnostici e terapeutici per l'interpretazione delle differenze di sopravvivenza per tumori in Italia (progetto ITACARE 3)**
  Responsabile scientifico
  Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  E stata messa a punto e distribuita ai registri tumori partecipanti al progetto la scheda di rilevazione dei determinanti diagnostici e terapeutici della sopravvivenza. Sono state assegnate le risorse economiche per la raccolta dei dati, che è attualmente in corso.
  Si prevede di chiudere l'acquisizione dei dati entro giugno 2001 e la loro analisi nel corso dello stesso anno.
  Sono stati raccolti i dati anagrafici di residenza dei pazienti ed è stata messa a punto la metodologia di linkage con i dati censuari del 1991 relativi alle condizioni socio-economiche.
  Il lavoro di linkage è attualmente in corso presso l'ISTAT.

- **Ruolo dei fattori di rischio genetico e ambientale nell'insorgenza delle neoplasie umane**
  Responsabile scientifico
  Margherita Bignami (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  Il progetto si articola in cinque unità operative:

  – **Ruolo della familiarità nell'eziologia delle malattie linfomieloproliferative maligne**
    Responsabile scientifico
    Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  – **Cancro e variabilità genetica in Europa: un'analisi geografica**
    Responsabile scientifico
    Romualdo Benigni (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  – **Epidemiologia molecolare del cancro della pelle di tipo non melanocitico**
    Responsabile scientifico
    Eugenia Dogliotti (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

- **Ruolo dei polimorfismi metabolici nella suscettibilità agli effetti genotossici di inquinanti ambientali**
  Responsabile scientifico
  Riccardo Crebelli (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

- **Influenza dei meccanismi di riparazione del DNA nella cancerogenesi chimica e nella risposta i farmaci antitumorali**
  Responsabile scientifico
  Marco Crescenzi (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta
È stato condotto uno studio caso-controllo per valutare il ruolo della storia familiare di tumore nell'eziologia delle malattie linfomieloproliferative. Si è osservato un aumento dovuto alla storia familiare di neoplasie ematologiche della linea linfoide (linfomi non Hodgkin, leucemie linfatiche croniche e mieloma multiplo) mentre non si è osservato nessun "trend" positivo per le neoplasie della linea mieloide. Una indagine di epidemiologia ecologica sulla distribuzione dei tumori in diverse aree europee, utilizzando il registro IARC di incidenza, ha indicato una chiara matrice ambientale della distribuzione dei tumori. È stato effettuato uno studio di monitoraggio biologico in un gruppo di vigili urbani di Roma per la valutazione dell'esposizione individuale a benzene e degli effetti dell'esposizione stessa. La raccolta dei dati relativi ai marcatori di effetto biologico precoce è conclusa ed è in corso l'analisi statistica dei dati. Uno studio di epidemiologia molecolare ha permesso infine di identificare nell'esposizione solare prolungata in età adolescenziale in una popolazione mediterranea il fattore rischio predominante nell'insorgenza dell'epitelioma basocellulare in età adulta.
Nella seconda parte del progetto è stato studiato il ruolo delle mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo delle neoplasie con risvolti di tipo sia diagnostico che terapeutico/prognostico. In particolare è stata identificata la stessa mutazione nel gene CSB associata ad un caso alla sindrome di Cockayne o alla variante De Sanctis-Cacchione di *Xeroderma Pigmentosum.* Lo studio dell'oncosoppressore p53 in vari modelli sperimentali ha permesso di:
- verificare che la proteina wild-type aggiunta in maniera esogena è in grado di agire specificatamente nei confronti delle cellule neoplastiche;
- chiarire il ruolo della p53 nella modulazione della sensibilità a specifiche classi di farmaci chemioterapici;
- evidenziare che eventi di amplificazione genica sono associati ad una localizzazione nucleare aberrante della proteina p53.

- **Ruolo dello Human "Herpes virus-8" (HHV-8) di citochine, chemochine e oncogeni nell'iniziazione e nella progressione del sarcoma di Kaposi: nuove strategie terapeutiche**
  Responsabile scientifico
  Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

- **SETIL - Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori linfoemopoietici e dei neuroblastomi nel bambino: ruolo dell'esposizione ad inquinamento da traffico e a radiazione gamma (anche in associazione ai campi magnetici a 50 Hz)**
  Responsabile scientifico
  Susanna Lagorio (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Il progetto si articola nelle seguenti linee di ricerca:

  - **La valutazione dell'esposizione dei bambini ad inquinamento da traffico e a benzene da qualunque sorgente**
    Responsabile scientifico
    Susanna Lagorio (laboratorio di Igiene Ambientale)

  - **La valutazione dell'esposizione dei bambini a radiazione gamma**
    Responsabile scientifico
    Serena Risica (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta
SETIL è uno studio caso-controllo sui determinanti della leucemia infantile, in corso in 16 regioni italiane, coordinato a livello nazionale dall'Università degli Studi di Torino.
Per quanto riguarda l'anno 2000, le attività condotte sono state le seguenti:
- redazione del protocollo scientifico e presentazione della relazione scientifica;
- valutazione di fattibilità di diverse opzioni procedurali mediante opportuni studi pilota;
- stima delle dimensioni campionarie ottimali per realizzare l'obiettivo di valutare l'associazione tra l'esposizione ai due fattori di rischio d'interesse (benzene e radiazione gamma) e l'incidenza di leucemia infantile, sia di per sé che congiuntamente all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz.

Valutazione dell'esposizione a benzene
Sono stati realizzati i seguenti studi di fattibilità. La sezione "Traffico" del questionario SETIL è stata utilizzata in uno studio retrospettivo su esposizione a traffico e incidenza di leucemie infantili a Roma, rilevando anche direttamente i flussi di traffico in prossimità delle case; l'analisi ha mostrato una buona capacità discriminante del giudizio espresso dall'intervistato sul traffico della zona in confronto al flusso di traffico misurato.
I risultati di una campagna di misura del benzene effettuata nel 1996 a Roma (con numerose misure ripetute per sito) sono stati utilizzati a due fini:
- stimare il numero minimo di ripetizioni delle misure di concentrazione di benzene per avere una accurata stima delle concentrazioni medie annuali di benzene all'esterno delle abitazioni dei bambini; analizzare la concordanza tra categorizzazione di un segmento di strada cittadina in base al giudizio sul traffico da questionario SETIL e livello misurato di inquinamento da benzene;
- valutare la correlazione tra livello misurato di inquinamento da benzene e flussi di traffico stimati da un modello disponibile presso il Comune di Roma.

Valutazione dell'esposizione a radiazione gamma
Sono stati eseguiti i seguenti studi di fattibilità:
- valutazione della performance di diversi tipi di strumenti di misura, finalizzata ad individuare lo strumento con le migliori caratteristiche tecniche e con il miglior rapporto costo-prestazioni;
- analisi di preesistenti dati sulla distribuzione geografica dei livelli di radiazione naturale gamma in Italia, finalizzata a decidere quali e quanti unità regionali SETIL sarebbe stato opportuno includere in questa linea di ricerca;
- valutazione sul campo di diverse opzioni procedurali nella realizzazione delle misure all'interno e all'esterno delle abitazioni.

- **Studio caso-controllo sui tumori dell'encefalo, della testa e del collo in relazione all'uso di telefoni cellulari. Contributo italiano ad un progetto coordinato dalla IARC**

Responsabile scientifico
Susanna Lagorio (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
L'indagine è finalizzata a valutare l'associazione tra incidenza di neoplasie dell'encefalo, della parotide e del nervo acustico in relazione all'esposizione alle radiofrequenze (RF) generate da telefoni cellulari, tenendo conto di ulteriori pregresse esposizioni ad altri potenziali determinanti delle patologie in studio.
Casi e controlli saranno intervistati da personale appositamente addestrato mediante un questionario CAPI (*Computer Assisted Personal Interview*). L'intervista raccoglie informazioni sulle caratteristiche demografiche dei soggetti, sulla storia d'uso del telefono cellulare, di altri dispositivi di telecomunicazione, su diverse esposizioni professionali, sulle abitudini al fumo e sulla storia clinica personale e familiare. Per quanto concerne l'uso dei cellulari, vengono raccolte informazioni dettagliate su ogni apparecchio utilizzato (marca e modello, periodo di uso, numero e durata delle chiamate ricevute ed effettuate, e altre caratteristiche che possono influenzare l'intensità di esposizione a RF).
L'intensità di esposizione a RF verrà stimata attraverso studi dosimetrici, sia teorici che sperimentali.

Nel corso del 2000 sono state realizzate le seguenti attività:

- è stata attivata, in collaborazione con l'Istituto Regina Elena di Roma, una rete ospedaliera per la segnalazione dei casi basata su 21 dipartimenti di neurologia, neurochirurgia e otorinolaringoiatria dei principali ospedali romani;
- è stato stimato il numero e la distribuzione per sesso ed età dei casi attesi, utilizzando il sistema informativo ospedaliero della Regione Lazio, grazie alla collaborazione con l'ex- Osservatorio Epidemiologico Regionale (ora Agenzia di Sanità Pubblica);
- sulla base della distribuzione attesa dei casi di ogni singola neoplasia d'interesse per sesso ed età, è stato messo a punto il piano di campionamento (casuale e stratificato) del gruppo di controlli di popolazione;
- sono stati assunti due collaboratori di ricerca con funzioni di intervistatori (con incarico di 11 mesi) e una intervistatrice esperta (con un incarico di 2 mesi) per procedere alla formazione degli intervistatori stessi.

- **Studio dei meccanismi di trasporto dei farmaci antitumorali volto all'individuazione di approcci terapeutici idonei al superamento della farmacoresistenza**

Responsabile scientifico
Giuseppe Arancia (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta
Nell'ambito dello studio sui meccanismi di resistenza intrinseca, è proseguita l'analisi di due linee cellulari umane tumorali di diversa origine istologica che presentano diversa suscettibilità al trattamento farmacologico (MCF-7, carcinoma mammario; A549, adenocarcinoma del polmone).
In particolare, l'espressione e la localizzazione della proteina di trasporto LRP (lung resistance-related protein) è stata studiata mediante citofluorimetria e microscopia confocale. La LRP è risultata molto espressa nelle A549 e sicuramente è uno dei meccanismi responsabili della minore sensibilità ai farmaci di questo tipo di tumore, intrinsecamente resistente al trattamento chemioterapico.
L'analisi della distribuzione della proteina mediante microscopia confocale ne ha dimostrato la presenza a livello degli stessi compartimenti citoplasmatici (regione perinucleare, vescicole di trasporto) in cui si localizza il farmaco. Contemporaneamente, è stata studiata la suscettibilità delle due linee all'apoptosi (indotta mediante trattamento con doxorubicina); la linea A549 si è dimostrata più resistente del carcinoma mammario. L'analisi dell'espressione, sia basale che dopo trattamento, delle proteine regolanti l'apoptosi (bcl-2, bax, p53), non ha rivelato una correlazione con il grado di resistenza intrinseca, confermando la LRP come meccanismo più importante responsabile di tale fenomeno.

- **Studio e realizzazione di un sistema di scintimammografia tomografica per uso clinico**

Responsabile scientifico
Franco Garibaldi (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta
I sistemi di rivelazione per la diagnosi precoce del cancro del seno hanno fatto molti progressi. L'uso di rivelatori dedicati ad alta risoluzione spaziale ha consentito sensibili miglioramenti rispetto ai sistemi tradizionali nella diagnosi di tumori piccoli (<10 mm).
Le tecniche tomografiche sembrano essere le più promettenti, ma l'impiego con gamma-camere convenzionali ha fornito risultati discordanti, essenzialmente per le dimensioni dei rivelatori convenzionali, che impediscono l'avvicinamento all'organo, e per le ridotte prestazioni in termini di risoluzione spaziale. Si è iniziato quindi lo studio di fattibilità di un sistema tomografico dedicato, un anello compatto da posizionare attorno alla mammella.
I calcoli preliminari eseguiti mostrano che, utilizzando questo sistema, si ottengono vantaggi in termini di sensibilità di contrasto, e si consente di rivelare tumori molto piccoli. Simulazioni accurate e il raffronto con misure su fantoccio sono però necessarie per il confronto con sistemi planari.

- **Sviluppo di bioterapie innovative antitumorali**

Responsabile scientifico
Cesare Peschle (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

- **Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica e di *imaging* convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico**

  Responsabile scientifico
  Franca Podo (Laboratorio di Biologia Cellulare)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Progetto si propone la valutazione multicentrica comparativa dell'accuratezza diagnostica di tecniche di imaging della mammella mediante risonanza magnetica a contrasto dinamico e di tecniche mammografiche convenzionali (Rx, ultrasuoni) in soggetti a rischio di carcinoma mammario, in relazione a mutazioni germinali specifiche (BRCA1, BRCA2 e p53).
  Nel 2000 sono state stipulate nove convenzioni tra ISS e Istituti oncologici e radiologici italiani, allo scopo di avviare le attività clinico-diagnostiche e di ricerca previste dal progetto.
  Sono stati inoltre concordati: criteri di arruolamento, iter diagnostico dei soggetti arruolati (visita senologica, mammografia Rx e MR, ecografia); il protocollo MRI (caratteristiche tecniche dell'apparecchiatura; programmazione; esecuzione; *post-processing* e archiviazione; criteri diagnostici; *work-up* post MR); cartella raccolta dati.
  È stato infine predisposto un sistema informatico di scambio di dati e informazioni in rete con i centri partecipanti e altri istituti interessati all'area di ricerca.

Malattie infettive

- **Antibioticoresistenza: quadro epidemiologico e sistemi di sorveglianza**

  Responsabile scientifico
  Maria Luisa Moro (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Il progetto si articola in un'unità operativa:

  - **Epidemiologia molecolare dell'antibioticoresistenza in pneumococco e *Salmonella***
    Responsabile scientifico
    Annalisa Pantosti (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Tra il 1° aprile del 1999 e il 15 aprile 2000 è stata monitorata la resistenza alla meticillina di *Staphylococcus aureus* e la resistenza alla penicillina di *Streptococcus pneumoniae* limitatamente alle infezioni invasive (isolamenti da sangue per *S. aureus* e da sangue e liquor per *S. pneumoniae*) in una rete di circa 70 laboratori di microbiologia, diffusi su tutto il territorio nazionale.
  La resistenza alla meticillina in infezioni da *S. aureus* è risultata pari a 41,9% (712 pazienti su 1701) ed è risultata significativamente più elevata nelle unità di terapia intensiva (62,5%) rispetto agli altri reparti ospedalieri (38,6%) (χ^2 51,9; $p<0,00001$).
  La frequenza di resistenza alla penicillina in *S. pneumoniae* è stata pari a 11% su 356 pazienti inclusi. La frequenza di resistenza alla penicillina negli isolamenti da sangue (8,4%) appare significativamente più bassa rispetto a quella riscontrata negli isolamenti da liquor (18,7%) (χ^2 6,8; $p<0,01$).
  Questi dati indicano come la resistenza alla meticillina per *S. aureus* in Italia abbia raggiunto livelli allarmanti, assestandosi intorno al 40%: in Europa solo il Portogallo e la Grecia hanno segnalato frequenze più elevate. Per la resistenza alla penicillina in *S. pneumoniae*, al contrario, l'Italia si colloca ad un livello di resistenza intermedia rispetto agli altri Paesi europei.

- **Approcci innovativi alla definizione di antigeni protettivi, adiuvanti e correlati di protezione per vaccini batterici, micotici e protozoari**

  Responsabile scientifico:
  Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Il progetto si articola in nove unità operative:

- **Variabilità antigenica ed efficacia vaccinale**
  Responsabile scientifico
  Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Immunità cellulo-mediata nella protezione indotta da vaccini antibatterici: ruolo diretto nella protezione e/o di aiuto nella produzione di anticorpi protettivi**
  Responsabile scientifico
  Clara Maria Ausiello (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Attivazione di cellule dendritiche da parte di antigeni di *M. tuberculosis* e induzione di risposta T-linfocitaria**
  Responsabile scientifico
  Eliana Marina Coccia (Laboratorio di Immunologia)
- **Immunità mucosale nella vaginite da Candida**
  Responsabile scientifico
  Flavia De Bernardis (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Meccanismi della risposta immune anti-*Cryptosporidium parvum***
  Responsabile scientifico
  Edoardo Pozio (Laboratorio di Parassitologia)
- **Valutazione di nuovi approcci vaccinali contro infezioni protozoarie quali la toxoplasmosi, la coccidiosi e la tripanosomiasi**
  Responsabile scientifico
  Agostino Macrì (Laboratorio di Veterinaria)
- **Efficacia e sicurezza di molecole con funzioni attivatorie sul sistema immunitario naturale**
  Responsabile scientifico
  Roberto Nisini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Meccanismo adiuvante di tossine batteriche da utilizzare per lo sviluppo di vaccini mucosali**
  Responsabile scientifico
  Maria Teresa De Magistris (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Sviluppo di metodi per la valutazione della composizione e dell'immunogenicità di vaccini batterici**
  Responsabile scientifico
  Christina Helena Maria von Hunolstein (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta

La caratterizzazione mediante saggio PCR dei diversi tipi capsulari di *Haemophilus influenzae* isolati da malattie invasive in Italia ha messo in evidenza un numero sempre maggiore di ceppi di tipo non b, di sierotipi rari quali e ed f e di ceppi privi di capsula. Lo studio di antigeni protettivi in questi ceppi sta proseguendo con l'analisi delle proteine HMW1 e HMW2.

È stata dimostrata la persistenza della risposta CMI verso la tossina pertosse nei soggetti vaccinati mentre dopo malattia vi è una persistenza di risposta anticorpale. Lo studio dei fattori di virulenza di *B. pertussis* sulla presentazione, produzione di citochine regolatorie e sulla capacità di indurre risposte di memoria ha dimostrato che sia la tossina pertosse che la pertactina sono in grado di attivare cellule dendritiche.

Lo studio della capacità di LPS di *M. tuberculosis* di attivare e indurre maturazione di macrofagi e cellule dendritiche umane ha indicato che i primi inducono citochine infiammatorie, le seconde soprattutto citochine immunomodulatrici con un differente potenziale stimolatorio e polarizzante verso linfociti CD4.

I risultati ottenuti sullo studio della tossina colerica quale adiuvante mucosale dimostrano che è in grado di indurre maturazione delle cellule dendritiche e di migliorarne la capacità di presentare l'antigene.

Utilizzando il monoclonale specifico per il peptide antigenico SA35 precedentemente prodotto, è stata individuata una nuova proteina di *Cryptosporidium parvum* denominata Cpa135. Da esperimenti di

immunofluorescenza e microscopia elettronica, questa proteina risulta localizzata nel complesso apicale dello sporozoita ed è probabilmente coinvolta nel meccanismo d'infezione e perdura durante le fasi endocellulari.

- **Aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni microbiche associate alle protesi vascolari ad impianto temporaneo**
  Responsabile scientifico
  Gianfranco Donelli (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Citochine come adiuvanti nella preparazione di vaccini di nuova generazione**
  Responsabile scientifico
  Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

  Il progetto si è articolato in sei linee di ricerca:

  - **Interazioni linfocita T-macrofago nella regolazione della risposta immune: ruolo di IFN e IL-12**
    Responsabile scientifico
    Sandra Gessani (Laboratorio di Virologia)
  - **Ruolo degli interferon di tipo I e dell'interleuchina 12 nei meccanismi di protezione indotti dall'esposizione naturale ad agenti commensali e patogeni e in seguito a vaccinazione dell'infanzia**
    Responsabile scientifico
    Clara Maria Ausiello (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
  - **Sviluppo di metodiche per la generazione ed espansione di cellule dendritiche umane e di strategie per aumentarne la funzionalità e sopravvivenza**
    Responsabile scientifico
    Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)
  - **Nuove strategie di vaccinazione e di terapia con IFN di tipo I e IL-12 come adiuvanti nel melanoma**
    Responsabile scientifico
    Maria Ferrantini (Laboratorio di Virologia)
  - **Studio dell'efficacia di interferon di tipo I e IL-12 come adiuvanti in modelli di vaccinazione per l'influenza**
    Responsabili scientifici:
    Enrico Proietti, Isabella Donatelli (Laboratorio di Virologia)
  - **Sviluppo di metodiche per la generazione ed espansione di cellule dendritiche per aumentarne la funzionalità e sopravvivenza. Sviluppo di vaccini diretti contro il virus di Epstein-Barr costituiti da cellule dendritiche esprimenti antigeni virali e IFN di tipo I**
    Responsabile scientifico
    Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Gli studi condotti hanno generato dati a supporto del concetto che IFN di tipo I agisce come potente adiuvante nel potenziare le risposte immuni.
I risultati più significativi in questo senso hanno dimostrato che IFN di tipo I è un potente adiuvante dell'attività immunoregolatoria delle cellule dendritiche e della risposta immune quando somministrato in combinazione ad un antigene.

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 Carattoli (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 antimoniato 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 cronico-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 paramixoviruss a formulazionee subunitaria 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 referenza, 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 ovini 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 dimotrato il coinvolgimento di fenomeni infiammatori e ossidativi nella malatttia di Creutzfeld- 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 utilizzazndo 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 chemiochina 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 Creutzfeld-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 somministrazine 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 immunoregolatorie 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 Occludents 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 sopravissuti 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 triazoli), sostanze di uso industriale (composti fenolici, ftalati).
Tra gli EDC rireostatici la priorità va attribuita ancora a fitofarmaci e biocidi (es. etilene-bisditiocarbammati 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 tirreostatici, 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 sevizio 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'espressionedi citochine nel macrofago**
    Responsabile scientifico
    Patrizia Puddu (Laboratorio di Immunologia)

- **Studi sul ruolo di IFN nel controllo della crescita tumorale e della risposta immune**
  Responsabile scientifico
  Maria Ferrantini (Laboratorio di Virologia)

- **Ruolo di IFNα nell'induzione di una risposta immune specifica cellulo-mediata diretta contro linfomi EBV-positivi**
  Responsabile scientifico
  Roberto Nisini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

- **Studi di nuove strategie antivirali e antitumorali mediante uso di citochine in combinazione con altri farmaci o strategie di immunoterapia**
  Responsabile scientifico
  Enrico Proietti (Laboratorio di Virologia)

- **Citochine/anticorpi di riferimento**
  Responsabile scientifico
  Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
È stata studiata la risposta biologica di macrofagi peritoneali murini all'IL-12 e la sua regolazione da parte di IL-18 e IFN-α. Queste cellule producono IFN-γ dopo stimolazione con IL-12 ed esprimono il recettore per IL-12 durante la coltura *in vitro*. La neutralizzazione di IFN-α/β endogeno con anticorpi specifici aumenta la produzione di IFN-γ, mentre l'aggiunta esogena di questa citochina ne inibisce la produzione. Al contrario, l'IL-18 regola positivamente la produzione di IFN-γ indotta da IL-12. Altri studi hanno riguardato l'effetto di citochine che bloccano l'attivazione macrofagica sull'attività antivirale dell'IFN-β. Abbiamo osservato che l'IL-4 e l'IL-10 riducono lo stato antivirale naturale del macrofago accelerando la cinetica di scomparsa dell'IFN-β endogenamente espresso e inibiscono la produzione dell'IFN-b indotto dall'LPS o NDV. Non hanno invece effetto sull'attività antivirale dell'IFN esogeno.
Infine, è stato indagato l'effetto dell'IFN-β sull'espressione di β-chemochine in monociti umani dal sangue periferico durante il loro differenziamento a macrofagi. È stato osservato che MCP-1 e MIP-1β, ma non RANTES, sono costitutivamente espresse in monociti e la loro espressione aumenta nel corso del differenziamento. Il trattamento con l'IFN-β stimola in modo dose-dipendente la secrezione di MCP-1 in monociti a 24 ore di coltura e di MIP-1β in macrofagi a 7 giorni di coltura, mentre non ha alcun effetto sulla produzione di RANTES. Questi risultati indicano che l'IFN-β stimola la produzione di β-chemochine in monociti/macrofagi con modalità diverse che dipendono dallo stadio differenziativo. Ciò suggerisce che l'IFN possa avere un ruolo nel reclutamento di tipi cellulari specifici durante la risposta immune.

- **Controllo della leishmaniosi viscerale**
  Responsabile scientifico
  Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta
Per il controllo della leishmaniosi viscerale umana è proseguita la sorveglianza epidemiologica in Campania, avente come obiettivi diagnosi rapida e trattamento efficace. Su oltre 100 casi sospetti sono stati identificati 84 casi di malattia, il 50% dei quali pediatrici. Non si sono verificati casi di mortalità per diagnosi tardiva; il trattamento, a base di complessi lipidici dell'amfotericina b, è stato efficace e privo di effetti indesiderati.
Circa le misure profilattiche rivolte al controllo del serbatoio canino, è stato ultimato lo studio di efficacia di collari impregnati con deltametrina. Questo ha coinvolto oltre 1.200 cani in 5 comuni vesuviani, dimostrando che l'uso massivo di collari durante la stagione di trasmissione conferisce protezione individuale e riduce del 86% l'incidenza di leishmaniosi canina, quindi della forza di infezione da leishmania nel focolaio. Mentre nei comuni di controllo si sono verificati 10 casi umani, in quello di intervento non ne sono stati riscontrati.

- **Epatite virale**

  Responsabile scientifico
  Paola Verani (Laboratorio di Virologia)

  Il progetto si articola in due sottoprogetti:

  – **Epatiti virali: eziopatogenesi e diagnosi**
    Responsabile scientifico
    Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

  – **Epidemiologia delle epatiti virali**
    Responsabile scientifico
    Alfonso Mele (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta

  Eziopatogenesi e diagnosi
  L'attività iniziata nel 1995 in relazione all'applicazione del DM 4/11/1994 n. 502 è stata svolta attraverso lo sviluppo di ricerche intramurali e attraverso azioni di promozione e di coordinamento di ricerche a livello nazionale.
  In particolare è proseguita l'attività relativa ai gruppi di ricerca finanziati attraverso il "Call for Proposal" Epatiti virali: Eziopatogenesi e Diagnosi articolata nei tre settori:
  - caratterizzazione strutturale e biologica di nuovi virus dell'epatite e varianti virali;
  - patogenesi delle infezioni persistenti da virus epatitici;
  - studio dei marcatori delle infezioni da virus dell'epatite in particolari categorie di pazienti.

  L'attività relativa alle ricerche, rivolte al miglioramento delle conoscenze sulla struttura, biologia e patogenesi dei vari virus dell'epatite e al perfezionamento delle metodologie di diagnosi e terapia, ha coinvolto 28 gruppi ed è stata riferita ai virus dell'epatite di tipo A, B e C e a virus dell'epatite di nuova caratterizzazione (HEV, HGV). È stata particolarmente focalizzata su studi riguardanti la biologia e la patogenesi virale e sulla storia naturale delle infezioni correlate. Si è particolarmente avvalsa dell'apporto di gruppi clinici (in epatologia, gastroenterologia, malattie infettive) altamente qualificati e distribuiti su tutto il territorio nazionale.
  Le attività di ricerca intramurale, inerenti le tematiche del progetto sono state sviluppate con l'utilizzazione di modelli *in vitro*, per l'espressione di porzioni genomiche del virus dell'HAV e HCV e hanno riguardato lo studio di peculiari aspetti della replicazione virale rilevanti ai fini della patogenicità.
  Sono state affrontate tematiche relative alla diagnosi e standardizzazione dei metodi di rilevamento delle infezioni da virus dell'epatite. In particolare, l'attività svolta a coordinamento e supporto tecnico-scientifico alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale ha riguardato:
  - standardizzazione di metodi e sviluppo di metodologie diagnostiche;
  - pareri e controlli nel campo delle metodologie e dei protocolli diagnostici;
  - organizzazione del V Seminario di Aggiornamento sull'epatite da virus HCV e nuovi virus potenzialmente epatitici: diagnosi, epidemiologia, prevenzione e terapia (20-21 dicembre 2000) rivolto a medici e biologi che operano, in qualità di responsabili, presso le strutture dell'SSN deputate alla diagnostica, terapia e prevenzione delle epatiti virali.

  Epidemiologia
  È proseguito, nell'ambito delle attività intramurali, il programma di sorveglianza delle epatiti virali acute a cui aderiscono 129 aziende sanitarie che comprendono il 46% della popolazione nazionale. È stato seguito l'andamento nel tempo dei diversi tipi di epatiti virali per la definizione del ruolo dei singoli fattori di rischio. Tali elementi sono stati utilizzati per formulare strategie di prevenzione.
  Sono state programmate e intraprese le attività nell'ambito delle seguenti azioni coordinate:
  - studio dell'infezione da HCV nei centri di dialisi (Emilia Romagna, Puglia, Basilicata);
  - studio sull'efficacia post-esposizione del vaccino anti-epatite A.

- **L'importanza dei fattori affettivi nei processi di apprendimento sociale: un modello animale**

Responsabile scientifico
Augusto Vitale (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta
Dopo aver ideato, costruito e messo in funzione l'apparato sperimentale, che prevedeva modifiche strutturali alle gabbie in cui si compiono normalmente le osservazioni comportamentali, la prima parte del progetto è stata dedicata alla presentazione di tre problemi manuali a un soggetto proveniente da ciascuna delle quattro famiglie di scimmie marmoset (*Callithrix jacchus*). Tale procedura, ripetuta cinque volte per ciascun soggetto, ha avuto lo scopo di verificare l'abilità a risolvere i differenti problemi da parte di soggetti naif, non esposti all'esempio di dimostratori addestrati alla risoluzione. Su un totale di 60 presentazioni, si sono registrate 9 risoluzioni spontanee. Conclusa questa parte si è proceduto all'addestramento di quattro individui, uno per ciascuna famiglia, i quali avranno il compito di mostrare ai membri della propria famiglia la risoluzione dei tre compiti manuali, in differenti contesti sociali. L'addestramento è stato portato a termine per tre individui per i tre compiti.

- **Indagine sullo stato di salute della popolazione**

Responsabile scientifico
Gino Farchi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
L'indagine pilota per la rilevazione dello stato di salute della popolazione italiana si sta svolgendo a Firenze. Essa è frutto di una collaborazione tra l'Istituto, l'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Toscana, l'Azienda Sanitaria di Firenze, e l'ISTAT.
Tutti i soggetti residenti a Firenze, di età 35-75 anni, che hanno fatto parte del campione dell'indagine ISTAT 1999-2000 sulle "Condizione di salute e ricorso ai servizi sanitari della popolazione italiana" vengono chiamati a partecipare ad una nuova indagine che prevede la compilazione di un questionario e l'esecuzione di un esame medico obiettivo.
I risultati che si otterranno da questa nuova indagine permetteranno di confrontare lo stato di salute autopercepito rilevato tramite un questionario con lo stato di salute rilevato da un esame medico obiettivo. Inoltre questo studio pilota costituirà la base informativa necessaria per progettare una indagine nazionale.

- **Miglioramento continuo di qualità in radioterapia: sviluppo di metodologie e loro applicazione sul territorio nazionale**

Responsabile scientifico
Vincenza Viti (Laboratorio di Fisica)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto va inteso come programma di controlli e azioni correttive messo in atto sulla procedura radioterapica al fine di garantirne sia la rispondenza a standard predefiniti, che il suo continuo miglioramento. Tale progetto è, pertanto, suddiviso in quattro obiettivi:
- modelli di accreditamento professionale e loro aspetti innovativi;
- interconfronti dosimetrici;
- costituzione di una rete informatica per radioterapia;
- valutazione dei sistemi di piani di trattamento.

Nel primo obiettivo viene avviato un programma di accreditamento volontario, con lo scopo specifico di definire e verificare sul territorio appropriati indicatori di autovalutazione per i centri di radioterapia.
Il secondo obiettivo è relativo ad un programma di interconfronti dosimetrici, gestiti dall'ISS, sia in condizioni di riferimento con fantoccio ad acqua che in condizioni di trattamento con un fantoccio antropomorfo.
Nell'ambito del terzo obiettivo si vuole sviluppare una rete informatica tra i centri, non solo per procedere all'inventario delle loro attrezzature, ma anche per sviluppare programmi di "dummy run" e per avviare la costituzione di alcune base dati. Il quarto obiettivo è relativo alla verifica dei sistemi di piani di trattamento e al loro uso, anche in base ad un programma di standardizzazione delle unità monitor.

- **Prevenzione dei fattori di rischio della salute materno-infantile**
  Responsabile scientifico
  Giuseppe Benagiano (già Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità)

  Il progetto si articola in sei linee di ricerca:

  - **Epidemiologia dell'infertilità maschile: monitoraggio biologico**
    Responsabile scientifico
    Grazia Petrelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Epidemiologia dell'infertilità e subfertilità femminile e di coppia**
    Responsabile scientifico
    Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Epidemiologia dei tumori infantili**
    Responsabile scientifico
    Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Forme congenite di ipotiroidismo: studio dei fattori di rischio e interventi di prevenzione**
    Responsabile scientifico
    Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Gravidanza normale e patologica**
    Responsabile scientifico
    Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Studio delle coperture vaccinali e dello stato immunitario rispetto a malattie prevenibili mediante vaccinazione**
    Responsabile scientifico
    Michele Grandolfo (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  - **Studio delle paralisi flaccide acute in Italia**
    Responsabile scientifico
    Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)
  - **Valutazione a livello nazionale dell'interruzione di gravidanza**
    Responsabile scientifico
    Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto affronta numerosi aspetti di ricerca in campo sanitario finalizzati alla predizione e prevenzione dei fattori di rischio della salute della madre e del bambino. Il settore materno-infantile costituisce, infatti, un'area di intervento strategico per la salute delle popolazioni umane, come viene ribadito dalle autorità sanitarie nazionali e dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2001.
  Nell'ambito del suddetto progetto sono state proseguite le ricerche riguardanti: l'epidemiologia dell'infertilità maschile, femminile e di coppia, la gravidanza normale e patologica, la valutazione a livello nazionale dell'interruzione di gravidanza; l'epidemiologia dei tumori infantili, lo studio delle coperture vaccinali; lo studio delle paralisi flaccide acute in Italia; lo studio delle forme congenite di ipotiroidismo.
  Nell'ambito di tali problematiche, particolare attenzione è stata rivolta alla valutazione delle ricadute che i risultati ottenuti potranno avere sulla definizione di linee guida e sull'individuazione di interventi prioritari, tenendo presente la realtà operativa del Servizio Sanitario Nazionale.

- **Programma per il controllo e la sorveglianza e controllo di *Aedes albopictus***
  Responsabile scientifico
  Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

Sintesi dell'attività svolta
È continuata l'azione dell'Istituto come centro di riferimento per la raccolta delle segnalazioni e per il coordinamento delle attività di sorveglianza e controllo di *Aedes Albopictus* in collaborazione con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale, operanti presso i dipartimenti di prevenzione delle aziende sanitarie locali, i presìdi multizonali di prevenzione e le sezioni dell'agenzia per la protezione dell'ambiente, che avevano aderito all'ex programma nazionale di sorveglianza. L'attività di mappatura delle aree infestate ha rilevato la presenza di focolai discontinui di *A. Albopictus* in 9 regioni, 29 provincie e 166 comuni.

- **Proprietà chimico-fisiche dei medicamenti e loro sicurezza d'uso**

Responsabile scientifico
Elena Ciranni (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

Sintesi dell'attività svolta
Per alcuni medicamenti chirali, dopo la messa a punto di procedimenti per la separazione enantiomerica, sono state evidenziate differenze sostanziali nell'attività farmacologica dei singoli enantiomeri; ciò costituisce la premessa per una necessaria revisione della autorizzazione al commercio di medicinali a base di sostanze chirali.
Gli studi di fotoreattività e fotostabilità hanno consentito di chiarire i meccanismi molecolari coinvolti nella fotodegradazione di alcuni farmaci e nella fotosensibilizzazione da essi indotta su substrati biologici quali membrane cellulari e DNA. Per una migliore correlazione tra fotoreattività e fototossicità sono stati effettuati studi sui processi fotofisici e fotochimici di farmaci sia in presenza di substrati biologici modello che in presenza degli stessi biosubstrati utilizzati negli esperimenti di fotosensibilizzazione. La conoscenza di tali meccanismi è la premessa fondamentale per la progettazione di possibili sistemi di fotoprotezione in grado di rallentare o bloccare sia i processi di fotosensibilizzazione che quelli di fotodegradazione.
Gli studi su fattori di variabilità in farmacocinetica hanno evidenziato, tra l'altro, l'esistenza di un diverso comportamento farmacocinetico della netilmicina nei pazienti immaturi rispetto a quelli a termine e una cinetica stereoselettiva degli enantiomeri di fluoxetina e norfloxetina. Sono in via di definizione modelli matematici di semplice e immediato utilizzo per la previsione di comportamento farmacocinetico di molecole di uso diffuso nella pratica clinica.

- **Ruolo dei determinanti diagnostici e terapeutici sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici su base di popolazione (progetto ITACARE 2)**

Responsabile scientifico
Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
E stata messa a punto e distribuita ai registri tumori partecipanti al progetto la scheda di rilevazione dei determinanti diagnostici e terapeutici della sopravvivenza. Sono state assegnate le risorse economiche per la raccolta dei dati, che è attualmente in corso.
Si prevede di chiudere l'acquisizione dei dati entro giugno 2001 e la loro analisi nel corso dell'anno. Sono stati raccolti i dati anagrafici di residenza dei pazienti, ed è stata messa a punto la metodologia di linkage con i date censuari del 1991 relativi alle condizioni socio-economiche. Il lavoro di linkage è attualmente in corso presso l'ISTAT.

- **Salute mentale**

Responsabile scientifico
Pier Luigi Morosini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Sono proseguiti i 25 progetti di ricerca per i quali è stata approvata la prosecuzione, e ne sono stati attivati altri 22. Questi progetti di ricerca riguardano 23 dei 33 temi di ricerca identificati dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e dal Progetto Obiettivo "Tutela Salute Mentale 1998-2000". Sono

stati attivati due nuovi progetti multicentrici di respiro nazionale, coordinati direttamente dall'Istituto: il progetto "PROGRES" sulle strutture residenziali psichiatriche non ospedaliere attualmente operanti in Italia, e il progetto "PES" su incidenza, caratteristiche e fattori di rischio dell'abuso infantile. Sono stati effettuati 6 tra corsi e seminari su epidemiologia valutativa, "Evidence-Based Medicine", valutazione dei servizi sanitari e diffusione di trattamenti di dimostrata efficacia di tipo psicoterapeutico e riabilitativo.

Sono proseguiti e hanno dato altri risultati i cinque progetti di ricerca coordinati dall'Istituto:

- il progetto sulla validazione di strumenti per la valutazione degli esiti nella pratica quotidiana;
- il progetto sulla messa a punto di metodologie didattiche di epidemiologia valutativa per gli operatori dei servizi di salute mentale e i funzionari degli uffici regionali;
- il progetto sulla prevalenza e incidenza dei disturbi depressivi e ansiosi in campioni di popolazione generale e del benessere psichico, in rapporto ai fattori stressanti, al sostegno sociale e agli schemi cognitivi di attribuzione di valore alle esperienze personali;
- il progetto PROGRES che ha effettuato il censimento di tutte le Strutture Residenziali (SR) psichiatriche presenti in Italia;
- il progetto sull'incidenza, caratteristiche e fattori di rischio nell'abuso infantile.

- **Sangue**

Responsabile scientifico

Maria Orlando (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

L'attività svolta nel settore sangue ha riguardato i compiti assegnati all'Istituto Superiore di Sanità dalla Legge n. 107/1990 e dal DM 17 luglio 1997 n. 308, aventi come obiettivi il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e dei suoi prodotti e il miglioramento della sicurezza del sangue, anche in rapporto alle innovazioni tecnologiche.

Autosufficienza di sangue e dei suoi prodotti. Per quanto riguarda l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, è stato mantenuto il flusso informatico con le regioni che anche nel 2000 ha mantenuto livelli di completezza e affidabilità, consentendo di effettuare una più puntuale programmazione nazionale e regionale. I dati del 2000 mostrano come lo sviluppo di alcune terapie mediche e pratiche chirurgiche, quali trapianti e interventi in cardiochirurgia, insieme alla sostanziale stabilità del numero delle donazioni di sangue ha comportato preoccupazione per il mantenimento dell'autosufficienza nazionale, tradizionalmente ottenuta mediante scambi tra regioni eccedenti e carenti. In particolare questo ha comportato maggiori difficoltà da parte delle regioni del Nord Italia, generalmente eccedenti, per soddisfare il fabbisogno delle regioni carenti.

Per quanto riguarda l'autosufficienza in plasmaderivati si osserva che la quantità di plasma raccolta in Italia e avviata al frazionamento va aumentando, a conferma di un impegno costante da parte delle regioni. Nel 2000 la quantità di plasma per il frazionamento ha raggiunto circa 459.000 litri, pari al 58% del fabbisogno nazionale in plasmaderivati. Rimane elevata la quota di plasma relativa all'uso clinico, nonostante le indicazioni per tale utilizzo siano estremamente basse. Questo dato indica che è necessario coinvolgere sempre più i clinici per il ¢buon uso del sangue e dei suoi prodotti¢, anche attivando i comitati ospedalieri.

A tal fine nel 2000 è stata avviata una indagine conoscitiva relativa all'uso clinico dei plasmaderivati nelle regioni italiane negli anni 1995-2000, i cui risultati sono in corso di elaborazione.

Sicurezza del sangue e dei suoi prodotti. Per quanto riguarda la sicurezza, è proseguita l'attività rivolta al controllo delle metodologie utilizzate per la validazione delle unità di sangue. In particolare, sono stati sottoposti a controllo, prima dell'immissione in commercio, i kit di screening per i marcatori virologici (nel caso dei kit anti HIV il controllo è stato lotto per lotto). Inoltre, attraverso il programma di validazione esterna della qualità per i saggi di screening per ricerca di anti-HIV, anti-HCV e HBsAg, è stata mantenuta sotto controllo la qualità dei saggi eseguiti presso le singole strutture trasfusionali (al programma hanno partecipato 350 strutture trasfusionali, pari alla totalità delle strutture che eseguono la validazione biologica delle unità di sangue trasfuso in Italia).

Per quanto riguarda la sorveglianza dei donatori, sono pervenute a questo Istituto segnalazioni relative a circa 2 milioni di donazioni con una percentuale di donatori positivi per HIV pari a 1,93/100.000 donazioni.

A partire dal 1999, la sorveglianza è stata ampliata anche ai marcatori di HCV, HBV e lue; ci sono pervenute segnalazioni relative a circa il 67% delle donazioni totali.
A livello di plasmaderivati, il controllo è stato espletato sia sotto forma di controllo di Stato effettuato su ogni lotto di plasmaderivato immesso in commercio, sia mediante ispezioni alle officine farmaceutiche operanti sul territorio nazionale.
È stato condotto uno studio di fattibilità sull'applicazione delle tecniche di amplificazione genica (NAT) allo screening del sangue da trasfusione. Tale studio si è avvalso di un gruppo di lavoro interno/esterno all'Ente.
Scopo dello studio è stato quello di verificare l'affidabilità delle metodiche esistenti in condizioni di routine attraverso:

- la definizione del processo analitico in tutte le sue componenti, dalla raccolta del campione alla gestione dei risultati;
- la verifica operativa dell'applicazione routinaria dello screening NAT per un periodo definito che fosse sufficiente a misurare i costi, l'impatto organizzativo e gli aspetti di gestione dell'informazione. Dato l'elevato numero di strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale, un ulteriore scopo dello studio era di valutare la possibilità di accentuare l'effettuazione dei saggi di amplificazione genica in alcuni centri di riferimento regionale.

I risultati dello studio, condotto per circa tre mesi in due grandi servizi trasfusionali italiani su un totale di circa 67.000 donazioni, hanno permesso di fornire al Ministero della Sanità gli elementi richiesti per la definizione dell'organizzazione generale sul territorio, delle procedure operative per la manipolazione dei campioni, dei criteri di valutazione dei risultati e relativi algoritmi di interpretazione dei pannelli di riferimento e dei controlli interni.
Nel 2000 l'Istituto ha partecipato all'attivazione di un progetto di informatizzazione che consentirà alle regioni di istituire un flusso informativo stabile dei dati riguardanti l'autosufficienza e la sicurezza del sangue. Il progetto avrà un periodo pilota con il coinvolgimento di sei regioni e verrà successivamente applicato su scala nazionale. In particolare il sistema informatizzato permetterà, per quanto riguarda la parte relativa all'autosufficienza, di mettere in rete il Registro Regionale e Nazionale del Sangue e del Plasma e la gestione dell'emoscambio. Per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza, il sistema consentirà la raccolta dei dati relativi alla segnalazione dei casi di donatori positivi ai marker delle malattie trasmissibili, alle reazioni avverse dovute sia a trasmissione di agenti infettivi sia a reazioni immunologiche, agli errori di trasfusione e sulla epidemiologia degli agenti infettivi sulla popolazione dei donatori.

- **Sclerosi multipla**

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

Sintesi dell'attività svolta
Nel corso del 2000 l'attività effettuata per questo progetto è terminata per esaurimento dei fondi. Nel novembre 2000 è stato organizzato un convegno di chiusura del Progetto, durante il quale sono stati riassunti i risultati salienti ottenuti dal Progetto sclerosi multipla nei campi della eziopatogenesi, epidemiologia e genetica, terapie sperimentali, diagnosi e follow-up strumentali, terapia, e costi e servizi.

- **Sicurezza d'uso dei pesticidi**

Responsabile scientifico
Alfonso Di Muccio (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

Il progetto si articola nelle seguenti cinque unità operative:

– **Studi di interazioni ai livelli di esposizione reale, basati su informazioni del meccanismo d'azione di singole sostanze**
Responsabile scientifico
Annarita Meneguz (Laboratorio di Farmacologia)

- **Individuazione di fattori metabolici e suscettibilità a pesticidi con particolare riferimento a pesticidi organofosforici**
  Responsabile scientifico
  Emanuela Testai (Laboratorio di Tossicologia Comparata e Ecotossicologia)

- **Tossicità riproduttiva**
  Responsabile scientifico
  Alberto Mantovani ((Laboratorio di Tossicologia Comparata e Ecotossicologia)

- **Caratterizzazione dei livelli di esposizionedel consumatore a residui di antiparassitari tramite la dieta, con particolare riguardo ai bambini**
  Responsabile scientifico
  Alfonso Di Muccio (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

- **Studio per la rilevazione degli effetti riproduttivi associabili a attività materna svolta in serra**
  Responsabile scientifico
  Laura Settimi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
Studi metabolici e di interazioni. Azinfos-metile, Clorpirifos, Diazinone, Parathion (pesticidi organofosforici POF) sono risultati in grado di interagire a basse concentrazioni (<1μM, simili a esposizioni reali) con citocromi (CYP) umani espressi in cellule di insetto ingegnerizzate (SUPERSOMES) e con CYP ottenuti DA biopsie epatiche umane. La correlazione maggiore è stata evidenziata con il CYP 2B6.
Utilizzando gli stessi POF e l'Imipramina (IMI), farmaco antidepressivo di uso comune, per terapie di lunga durata, si è osservata una interazione metabolica coinvolgente i CYP 1A2, 2C19 e 3A4, fra IMI e POF a basse concentrazioni (IMI 40-100μM, POF 1-10μM), in microsomi epatici umani.
È stato valutato il rischio di aborto spontaneo in relazione ad attività materne svolte in serra. Lo studio ha preso in esame la storia riproduttiva di circa 700 donne. Il confronto tra gli esiti di gravidanze classificate come esposte e non esposte in base all'attività materna svolta nel corso della gestazione, ha evidenziato, ad una analisi preliminare, un incremento di rischio (OR) di abortività per le gravidanze esposte pari a 2,1 (IC 95%=1,3-3,4).
È stata avviata un'indagine sperimentale sui livelli di residui di pesticidi organo clorurati (OC) e organofosforici (OP) in alimenti per l'infanzia. Sono stati prelevati dal commercio 40 campioni di diverse tipologie e ne sono stati analizzati 20. Sui campioni analizzati non sono stati riscontrati residui (limite di determinazione: OC=0,01 mg/kg; OP=0,05 mg/kg.
Studi *in vivo* sul Lindano hanno evidenziato effetti simil-estrogenici sullo sviluppo riproduttivo con ridotta funzionalità riproduttiva maschile, in assenza di malformazioni. Inoltre, è stata affrontata la valutazione tossicologica dei residui negli alimenti destinati all'infanzia.

- **Sistema informatizzato di notifica delle malattie infettive (SIMI)**
  Responsabile scientifico
  Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Nel 2000 tutte le regioni italiane (ad esclusione della Calabria e della Sicilia) hanno raccolto e inviato i dati relativi alle notifiche delle malattie infettive, utilizzando un tracciato record compatibile con quello del progetto SIMI. La Sardegna e l'Abruzzo hanno iniziato a raccogliere i dati, ma ancora non hanno cominciato ad inviarli. I dati di notifica oltre che in ISS, confluiscono anche nella base di dati del Ministero della Sanità e dell'ISTAT che utilizzano il flusso regolarmente per la costruzione dei loro archivi. Per garantire il ritorno dell'informazione, presso l'ISS, è stato ulteriormente potenziato e completato il sito del progetto www.simi.iss.it che offre informazioni relative all'epidemiologia di alcune malattie infettive per le quali è possibile consultare grafici e tabelle statiche.
Nel sito sono inoltre contenuti dati provenienti anche da altre fonti quali l'ISTAT e il Ministero della Sanità, o da sistemi informativi *ad hoc* quali le sorveglianze speciali.

Per avere una visione aggiornata della situazione europea sulle malattie infettive, si possono consultare nel sito i bollettini Eurosurveillance-Monthly e Eurosurveillance-Weekly quest'ultimo tradotto in lingua italiana al fine di facilitarne la lettura.
La collaborazione con il Ministero della Sanità e l'ISTAT permetteranno la creazione di una unica base di dati ufficiale in questo settore e di una estensione a tutte le regioni di Italia delle procedure informatizzate.

- **Sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci nella popolazione**

  Responsabile scientifico
  Roberto Raschetti (Laboratorio Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Allo scopo di fornire dati sulle reazioni avverse a farmaci nei bambini è stata organizzata una sorveglianza attiva, con un modello di studio caso-controllo, all'Ospedale pediatrico Santobono di Napoli (98.000 ricorsi all'anno al Pronto Soccorso). Sono stati arruolati tutti i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso, indipendentemente dalla loro esposizione a farmaci, per 4 patologie acute: lesioni gastroduodenali confermate endoscopicamente; problemi neurologici; malattie muco-cutanee e vasculiti; piastrinopenie. L'anamnesi farmacologica per farmaci e vaccini precedenti l'insorgenza dei sintomi (rispettivamente nelle 3 e 6 settimane) che aveva portato al ricovero è stata ricostruita tramite intervista ai genitori. Per calcolare gli Odds Ratio, l'esposizione a farmaci dei bambini ricoverati con una delle quattro patologie è stata confrontata con quella delle tre rimanenti.
  Da novembre 1999 a ottobre 2000 sono stati arruolati 241 bambini (79 malattie muco-cutanee; 37 lesioni gastroduodenali; 78 problemi neurologici; 47 piastrinopenie). Uno dei risultati di maggior rilievo è relativo all'incremento di rischio di circa 5 volte di reazioni muco-cutanee gravi fra gli assuntori di acido niflumico.

- **Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo**

  Responsabile scientifico
  Aurelia Sargentini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

  Il progetto si articola in quattro sottoprogetti:

  - **Ingegneria dei tessuti**
    Responsabile scientifico
    Pietro Chistolini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)
  - **Endoprotesi cardiovascolari**
    Responsabile scientifico
    Vincenzo Barbaro (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)
  - **Protesi e dispositivi esterni per la riabilitazione motoria**
    Responsabile scientifico
    Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)
  - **Trapianti di organo**
    Responsabili scientifici:
    Pietro Chistolini, Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Durante l'anno 2000, utilizzando fondi residui, sono continuate le attività di ricerca relative al Progetto "Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianto di organi". In particolare, nell'ambito della ingegneria dei tessuti sono stati studiati dal punto di vista meccanico campioni di tessuto osseo sui quali sono stati impiantati segmenti di ceramica caricati con cellule stromali di midollo osseo.
  Nel settore cardiovascolare è stato completato un sistema che in tempo reale fornisce mappe tridimensionali di organizzazione della fibrillazione atriale. La ricerca sulle valvole cardiache si è incentrata sulla caratterizzazione, tramite prove fluidodinamiche, di valvole con un largo set di

diametri, studiando il gradiente transvalvolare. È proseguito anche lo studio delle caratteristiche viscoelastiche delle protesi vascolari per ottenere dati utili all'ottimizzazione dell'impianto.
Nel settore della riabilitazione motoria è stato completato il trasduttore indossabile per la misura del posizionamento di un segmento corporeo, ottenendo un errore di misura che permette lo studio anche di movimenti transitori di brevissima durata. Il progetto si è anche occupato del trasferimento al Centro Nazionale Trapianti dei risultati della attività svolta negli anni precedenti, pur mantenendo nel corso dell'anno 2000 la gestione delle liste del programma nazionale del trapianto pediatrico.

- **Studio Proper: 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**

  Responsabile scientifico
  Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Nell'ambito di questo progetto è stato condotto il seguente studio:

  – **Reattogenicità e immunogenicità della vaccinazione di richiamo DTAP a 6 anni di vita**
    Responsabile scientifico
    Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'attività del Proper si è concentrata sul controllo di qualità dei dati registrati e sugli archivi per l'analisi dei dati per l'analisi dell'efficacia a lungo termine. Dal gennaio 2000 la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccinazione e l'efficacia dei vaccini a livello nazionale è monitorato da una rete di sorveglianza di pediatri che riporta ogni mese i casi clinici diagnosticati e la relativa storia vaccinale. L'analisi di questa rete sentinella conferma la bassa incidenza di pertosse nel Paese e l'efficacia del vaccino in bambini nati dopo il 1994 è stata stimata all'85%. Nel corso del 2000 è stata anche effettuata l'analisi delle caratteristiche cliniche dei casi di pertosse a seconda dello stato vaccinale (vaccinati e non vaccinati). Inoltre è stata curata la stesura di articoli per riviste italiane e internazionali.

- **Sviluppo dell'uso dei protoni in terapia oncologica**

  Responsabile scientifico
  Martino Grandolfo (Laboratorio di Fisica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel corso del 2000 è iniziata la costruzione vera e propria delle prime parti dell'acceleratore. In particolare si è definita la realizzazione dell'iniettore, costituito da una sorgente di protoni tipo duoplasmatron, e si è iniziata la costruzione di un primo modulo accelerante del linac ad alta frequenza, in grado di raggiungere un primo salto energetico (7-13,5 MeV). L'iniettore da 7 MeV in corso di realizzazione ha inoltre la potenzialità di produrre radioisotopi per la PET, in particolare F-18.
  Sono stati inoltre analizzati studi clinici, acquisendo le immagini TAC necessarie alla pianificazione del trattamento e, utilizzando un algoritmo per il calcolo della distribuzione di dose, sono stati messi a punto algoritmi di ottimizzazione per la ricerca della migliore configurazione dei parametri di irraggiamento.
  Si è anche studiata, attraverso l'uso di simulazioni di irraggiamenti con fasci terapeutici di protoni, la distribuzione della dose e degli effetti biologici sui tessuti del volume bersaglio e caratterizzato il danno al DNA da parte di radiazioni ionizzanti attraverso lo spettro di frammentazione dei cromosomi irraggiati.

ATTIVITÀ DI RICERCA CORRENTE

Progetti approvati nel 2000

Si riportano qui di seguito, in ordine alfabetico di laboratorio, i progetti approvati e finanziati nel 2000 con l'indicazione del responsabile scientifico. Per tali progetti non è ancora disponibile una documentazione dell'attività svolta nel corso del 2000, in quanto i fondi sono stati erogati solo nel 2001:

- **Centro nazionale di riferimento per il botulismo: sorveglianza e ricerca**
  Responsabile scientifico
  Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)

- **Metodi innovativi per la valutazione della qualità dei vaccini anti-infettivi**
  Responsabile scientifico
  Clara Maria Ausiello (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)
- **Tabagismo**
  Responsabile scientifico
  Piergiorgio Zuccaro (Laboratorio di Biochimica Clinica)

- **Deficit di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi: protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico**
  Responsabile scientifico
  Anna Maria Salvati (Laboratorio di Biochimica Clinica)

- **Monitoraggio non-invasivo mediante risonanza magnetica di meccanismi patogenetici nell'encefalopatia spongiforme e in tumori cerebrali: identificazione e valutazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi**
  Responsabile scientifico
  Franca Podo (Laboratorio di Biologia Cellulare)

- **Determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in farmacopea**
  Responsabile scientifico
  Giovanna Palazzino (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

- **Ottimizzazione dei trattamenti terapeutici anti-tumorali: potenziamento terapeutico e riduzione di effetti collaterali**
  Responsabile scientifico
  Ruggero De Maria (Laboratorio di Ematologia e Oncologia)

- **Infezione della cervice uterina da virus del papilloma umano (HPV), valutazione di test molecolari aggiuntivi di screening (HCII e PCR), identificazione di genotipi HPV ad alto rischio e sviluppo di un vaccino anti-HPV utilizzante virus *like particles***
  Responsabile scientifico
  Margherita Branca (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Farmaci nell'età pediatrica: fattori specifici e generali che influenzano efficacia e sicurezza**
  Responsabile scientifico
  Alberto Loizzo (Laboratorio di Farmacologia)

- **Tumore polmonare nelle donne ed esposizione a radon nelle abitazioni**
  Responsabile scientifico
  Francesco Bochicchio (Laboratorio di Fisica)

- **Approcci biostatistici ed etologici per la tutela del benessere psicofisico degli animali da laboratorio e della qualità del dato sperimentale**
  Responsabile scientifico
  Maria Puopolo (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

- **Fattori di rischio ambientali emergenti e nuovi approcci metodologici di prevenzione primaria**
  Responsabile scientifico
  Giovanni Alfredo Zapponi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Sviluppo di metodi e preparati di riferimento per la standardizzazione di prodotti immunologici**
  Responsabile scientifico
  Carlo Pini (Laboratorio di Immunologia)

- **Messa a punto di prove tecnologiche per la valutazione *in vitro* e *in vivo* di dispositivi dentali impiantabili e della loro osteointegrazione**
  Responsabile scientifico
  Rossella Bedini (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

- **Approcci innovativi per la valutazione della sicurezza dei prodotti della pesca**
  Responsabile scientifico
  Rosa Draisci (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

- **Aspetti diagnostici, epidemiologici e terapeutici delle malattie lisosomiali e persossisomiali**
  Responsabile scientifico
  Anna Maria Vaccaro (Laboratorio di Metabolismo e Biochimica Patologica)

- **Valutazione di efficacia e validazione sul campo di vaccini sperimentali contro malattie parassitarie zoonotiche**
  Responsabile scientifico
  Edoardo Pozio (Laboratorio di Parassitologia)

- **Accertamento delle diverse forme chimiche di elementi rilevanti per la salute umana in alimenti di origine animale**
  Responsabile scientifico
  Sergio Caroli (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

- **Valutazione del rapporto rischio/beneficio nel riutilizzo di dispositivi medici ai fini della sicurezza d'uso**
  Responsabile scientifico
  Luciana Gramiccioni (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

- **Esposizione a organoalogenati persistenti: valutazione del rischio per la salute riproduttiva femminile**
  Responsabile scientifico
  Elena De Felip (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

- **Sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologica**
  Responsabile scientifico
  Giuseppe Arancia (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Valutazione e validazione dei metodi di screening e di diagnosi nelle infezioni da virus HBV. Varianti virali e nuovi agenti eziologici di epatiti virali**
  Responsabile scientifico
  Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

- **Effetti dell'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza sulla proliferazione e sui checkpoints di cellule normali tumorali ed embrionali**
  Responsabile scientifico
  Rodolfo Lorenzini (Servizio Qualità e Sicurezza della Sperimentazione Animale)

Progetti approvati nel 1999

Si riportano qui di seguito, in ordine alfabetico per laboratorio, i progetti approvati e finanziati nel 1999 e rifinanziati nel 2000 con l'indicazione del responsabile scientifico. Anche per tali progetti non si riporta documentazione dell'attività svolta, poiché per la maggior parte di essi i finanziamenti sono stati erogati soltanto all'inizio del 2001:

- **Attuazione di un osservatorio permanente per la raccolta di informazione e dati sulla sicurezza degli alimenti**
  Responsabile scientifico
  Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)

- **Strategie per un'accurata e rapida risposta ai pericoli microbici emergenti veicolati da alimenti**
  Responsabile scientifico
  Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)

- **Nuovi approcci alla tipizzazione molecolare ai fini della sorveglianza microbiologica e della qualità degli interventi per il controllo delle malattie infettive**
  Responsabile scientifico
  Ida Luzzi (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

- **Il sangue di cordone e il trapianto di midollo**
  Responsabile scientifico
  Anna Rita Franco Migliaccio (Laboratorio di Biochimica Clinica)

- **Problematiche emergenti in medicina trasfusionale sulla sicurezza e l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti**
  Responsabile scientifico
  Maria Orlando (Laboratorio di Biochimica Clinica)

- **Nuove tecnologie informatiche di analisi di biosequenze**
  Responsabile scientifico
  Clara Frontali (Laboratorio di Biologia Cellulare)

- **Nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali: problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime**
  Responsabile scientifico
  Anna Farina (Laboratorio di Chimica del Farmaco)

- **Manipolazione *ex vivo* delle cellule staminali ematopoietiche: applicazione in modelli clinico-terapeutici trapiantologici e trasfusionali**
  Responsabile scientifico
  Cesare Peschle (Laboratorio di Ematologia ed Oncologia)

- **L'aborto volontario in Italia: studio delle tendenze e dei fattori di rischio**
  Responsabile scientifico
  Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Programma italiano per la sorveglianza dei tumori**
  Responsabile scientifico
  Riccardo Capocaccia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

- **Terapia genica dello scompenso cardiaco**
  Responsabile scientifico
  Tommaso Costa (Laboratorio di Farmacologia)

- **Metodologie avanzate per la valutazione della radiosensibilità cellulare in relazione allo stato proliferativo**
  Responsabile scientifico
  Mauro Belli (Laboratorio di Fisica)

- **Progetto pilota per la sorveglianza di popolazioni esposte a prodotti fitosanitari**
  Responsabile scientifico
  Laura Settimi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Rischi sanitari in siti inquinati e in particolari condizioni di esposizione ad agenti inquinanti**
  Responsabile scientifico
  Giovanni Alfredo Zapponi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Valutazione del rischio sanitario e ambientale nello smaltimento dei rifiuti solidi urbani e dei rifiuti pericolosi**
  Responsabile scientifico
  Loredana Musmeci (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Sicurezza delle immunoglobuline umane ad uso terapeutico. Ulteriori approcci per incrementare la qualità del plasma destinato al frazionamento e sviluppo di un modello per la produzione di anticorpi umani ricombinati come alternativa terapeutica**
  Responsabile scientifico
  Giuliano Gentili (Laboratorio di Immunologia)

- **Messa a punto di un banco di prova per la valutazione biomeccanica dell'assistenza e del recupero cardiaco**
  Responsabile scientifico
  Mauro Grigioni (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

- **Strumentazione e metodi per la valutazione funzionale della mano nel trapianto di organo prelevato da cadavere**
  Responsabile scientifico
  Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

- **Sviluppo e gestione di procedure e materiali di riferimento per la sorveglianza delle zoonosi e il controllo della "filiera produttiva zootecnica"**
  Responsabile scientifico
  Agostino Macrì (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

- **Diagnostica avanzata in parassitologia e standardizzazione delle procedure**
  Responsabile scientifico
  Giancarlo Majori (Laboratorio di Parassitologia)

- **Miglioramento della prevenzione e della gestione delle intossicazioni acute**
  Responsabile scientifico
  Roberto Binetti (Laboratorio di Tossicologia Applicata)

- **Studio per la valutazione dell'assunzione e dei fattori di trasferimento di pcb, pddd, e pcdf da mangimi contaminati alla trota d'acquacoltura**
  Responsabili scientifici
  Alessandro Di Domenico (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)
  Gianfranco Brambilla (Laboratorio di Medicina Veterinaria)

- **Correlazioni fra caratteristiche chimico-fisiche ed effetti biologici del particolato aerodisperso inalabile (PM 10)**
  Responsabile scientifico
  Luigi Paoletti (Laboratorio di Ultrastrutture)

- **Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate in Italia: epidemiologia, fattori di rischio e test diagnostici**
  Responsabile scientifico
  Maurizio Pocchiari (Laboratorio di Virologia)

- **Studio dell'eziologia e dell'incidenza delle paralisi flaccide acute in Italia. Ricerca di poliovirus nell'ambiente, in soggetti sani e con immunodeficienza**
  Responsabile scientifico
  Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

- **Valutazione virologica ed epidemiologica della circolazione dell'influenza in Italia**
  Responsabile scientifico
  Isabella Donatelli (Laboratorio di Virologia)

- **Raccolta e diffusione dell'informazione nel campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato**
  Responsabile scientifico
  Adriana Dracos (Servizio Documentazione)

PROGETTI DEL PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCA SULL'AIDS

Come citato anche nel "Progetto obiettivo AIDS 1998-2000" di cui al DPR 8 marzo 2000 (GU n. 248 del 23 ottobre 2000, S.O.) la ricerca sull'AIDS in Italia ha coinciso in larga parte con la realizzazione dei progetti nazionali di ricerca sull'AIDS coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità. Essi hanno rappresentato, per qualità e quantità delle ricerche realizzate, un successo scientifico e organizzativo che ha permesso all'Italia di contribuire in modo sostanziale all'avanzamento delle conoscenze sull'infezione da HIV nei settori dell'epidemiologia, dei fattori di progressione della malattia, della patogenesi e delle infezioni opportunistiche, dei tumori e delle strategie terapeutiche antiretrovirali e dello sviluppo di un vaccino. I progetti di ricerca sull'AIDS, istituiti da più di dieci anni, si collocano fra i migliori realizzati finora in Italia nel campo delle scienze biomediche. Essi hanno inoltre consentito a centinaia di giovani ricercatori di crescere professionalmente, mediante borse di studio istituite *ad hoc* per l'Italia e per l'estero o compensi erogati con i fondi di ricerca.

Nel 1997, a dieci anni di vita dei Progetti di ricerca sull'AIDS, si è proceduto ad una riorganizzazione scientifica e gestionale che ha portato a suddividere i progetti e i relativi finanziamenti fra "extramurali", destinati a gruppi di ricerca operanti presso istituzioni scientifiche nazionali, e "intramurali", destinati a gruppi operanti all'interno dell'Istituto. Tale riorganizzazione ha prodotto una più specifica selezione dei gruppi di ricerca, un turnover delle idee e degli approcci metodologici e un maggior coordinamento tra gruppi attivi nello stesso settore.

Il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS si è articolato nel 2000 in un progetto intramurale e in uno extramurale. Le attività di ricerca, sia extra che intramurali, sono articolate in quattro grandi aree tematiche che si configurano come altrettanti progetti, ognuno con una sua specifica finalizzazione e con comitati scientifici indipendenti.

Le aree tematiche sono le seguenti:

- Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziali (*Responsabile*: Giovanni Rezza);
- Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV (*Responsabile*: Stefano Vella);
- Patogenesi e immunità mirate alla individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale (*Responsabile*: Paola Verani);
- Infezioni opportunistiche e tubercolosi (*Responsabile*: Antonio Cassone).

Tra i fondi intramurali è stato incluso uno specifico progetto finalizzato: "Sviluppo di un vaccino contro HIV-AIDS" (*Responsabile*: Barbara Ensoli).

Nell'ambito del Programma vanno ricompresi anche il "Progetto di ricerca di lotta all'HIV/AIDS in Uganda" che ha ottenuto un finanziamento specifico (*Responsabile*: Silvia Declich) e il "Trasmissione materno-fetale e altri studi clinici sull'infezione da HIV – studio PETRA" (*Responsabile*: Marina Giuliano).

Di seguito si riporta la descrizione dei singoli progetti con l'indicazione dei rispettivi responsabili scientifici unitamente ad una sintesi dell'attività svolta nel 2000.

EPIDEMIOLOGIA E MODELLI DI RICERCA ASSISTENZIALI

Responsabile: Giovanni Rezza

- **Studio di coorte multicentrico sulla storia naturale dell'infezione da HIV in tossicodipendenti per via endovenosa, omosessuali maschi e contatti eterosessuali**

  Responsabile scientifico
  Giovanni Rezza (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Dal 1987 viene condotto uno studio di coorte al fine di descrivere la storia naturale dell'infezione da HIV in individui appartenenti a diverse categorie di trasmissione (tossicodipendenti, omosessuali, eterosessuali) con data di sieroconversione nota. Il criterio fondamentale per l'arruolamento dei

partecipanti nello studio è l'identificazione del periodo della sieroconversione (disponibilità di un test sierologico negativo seguito da un altro test positivo nello spazio di 24 mesi). In particolare, gli obiettivi dello studio consistono nella stima della distribuzione dei tempi di incubazione di AIDS e di sopravvivenza, e nella identificazione di determinanti e indicatori di progressione clinica. A tal fine, viene utilizzata una scheda per la raccolta dei dati demografici (sesso ed età) e dei parametri clinico-immunologici (sintomi e stadio clinico, sottopopolazioni linfocitarie, indicatori di attivazione immunitaria, antigenemia, misura della carica virale), nonché di alcuni dati comportamentali.
Le tecniche usualmente utilizzate rientrano in gran parte nella cosiddetta analisi di sopravvivenza; vengono inoltre utilizzate tecniche regressive per l'analisi di dati longitudinali per dati quantitativi con misure ripetute, non equispaziate e dati potenzialmente mancanti. Sino ad oggi, presso i 17 centri clinici che collaborano allo studio, sono stati arruolati circa 1800 individui. I dati sinora acquisiti hanno permesso una serie di analisi che hanno fornito utili informazioni sul periodo di incubazione, tempo di sopravvivenza, marker e cofattori della progressione dell'infezione da HIV. In particolare, si è evidenziato come l'età alla sieroconversione sia un importante determinante di progressione clinica, mentre il sesso e la categoria di esposizione non sembrano influenzare il decorso dell'infezione da HIV. Il numero di linfociti CD4+ misurato entro un anno dopo la sieroconversione e la presenza di malattia acuta risultano essere indicatori precoci di evoluzione clinica. Al contrario, la comparsa dell'herpes zoster non sembra essere un marker di progressione. La coinfezione con HCV, HTLV e HHV-6 non sembra accelerare la progressione verso la malattia conclamata, mentre l'infezione con HHV-8 predice la comparsa del KS. Lo studio ha permesso inoltre di valutare l'effetto della terapia antirettrovirale e della profilassi contro le principali infezioni opportunistiche, evidenziando un forte effetto protettivo, a livello di popolazione, della terapia antiretrovirale combinata. Lo studio della carica virale ha permesso di studiarne le dinamiche nei primi 10 anni dopo la sieroconversione e di valutarne il valore prognostico tenendo conto del livello dei CD4. Inoltre, i dati raccolti da questo studio sono stati utilizzati per la valutazione di diversi tipi di *bias* (esattamente, *survival bias* e *right censoring bias*) negli studi di coorte.
La prospettiva principale dello studio, che è ora inserito in un'azione concertata dell'Unione Europea, è quella di valutare l'effetto a lungo termine della terapia sul periodo di incubazione dell'AIDS e sulla sopravvivenza globale delle persone con infezione da HIV, nonché di valutare gli andamenti temporali differenziati delle diverse patologie che definiscono l'AIDS.

- **Studio della mortalità per AIDS in Italia**

Responsabile scientifico
Susanna Conti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Dopo aver effettuato, in collaborazione con il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto, un follow-up attivo su tutti i casi italiani di AIDS, è stato possibile svolgere una completa e approfondita analisi di sopravvivenza dei pazienti italiani.
Nell'ambito della collaborazione con l'ISTAT, che ha messo per la prima volta a disposizione i dati sulle cause di morte sottostanti a quella principale, è stato avviato uno studio sulla mortalità delle persone sieropositive, che non hanno ancora sviluppato l'AIDS.
È proseguito lo studio della mortalità per AIDS, nell'ambito della mortalità generale e per causa, sui dati più aggiornati disponibili, risalenti al 1997.

- **Utilizzo di diverse fonti informative per la stima dell'incidenza di infezione da HIV e di altre malattie sessualmente trasmesse in una città italiana**

Responsabile scientifico
Barbara Suligoi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Al fine di identificare tutte le persone affette da una malattia sessualmente trasmessa (MST) e tutti i soggetti con una nuova diagnosi di infezione da HIV, è stata costituita una rete di strutture cliniche che assicurasse una copertura totale per la segnalazione di questi casi. La rete includeva: medici generici, consultori familiari, ambulatori ginecologici, dermatologici e infettivologici del Policlinico di Modena; il Laboratorio di Virologia del Policlinico di Modena; ginecologi e dermatologi privati e il Servizio

Pubblico per le Tossicodipendenze (SERT) della stessa città. Lo studio è stato condotto tra l'aprile 1999 e il maggio 2000. Sono stati identificati 550 casi di MST, pari ad un'incidenza di 313,3 casi per 100.000 abitanti (550/176.990) all'anno nel comune di Modena. Le patologie segnalate sono state le seguenti: infezioni non-gonococciche/non- clamidiali (45,9%), condilomi piatti (32,4%), condilomi acuminati (9,1%), vaginiti da *Trichomonas* (3,3%), sifilide (3,1%), herpes genitale (1,8%), infezioni da *Clamidia* (1,5%), infezioni gonococciche (0,4%), altro (2,5%). Il 27% di questo gruppo è stato testato per HIV. Tra questi pazienti sono state segnalate due nuove diagnosi di HIV-positività.
Nel periodo in studio sono state effettuate 18 nuove diagnosi di infezione da HIV (inclusi i due soggetti identificati tra i pazienti MST), pari ad un'incidenza annua di 10,2 casi per 100.000 abitanti nel comune di Modena. Tutti i 18 casi sono pervenuti al centro di riferimento locale per il monitoraggio e terapia dell'AIDS/infezione da HIV. Tutti gli HIV-positivi riferivano un'esposizione a rapporti sessuali, la maggior parte dei quali (77,8%) con soggetti il cui sierostato HIV non era noto.
Il progetto ha dimostrato la fattibilità di uno studio basato su una rete di diverse strutture sanitarie che garantiscano la copertura territoriale per la rilevazione di specifiche malattie. È stata stimata per la prima volta l'incidenza delle MST su un'area geografica ben definita. Tuttavia, una quota elevata di pazienti con MST non è stata sottoposta a test anti-HIV, né si è riusciti in questo sottogruppo a far eseguire il test HIV in modo anonimo. Tutte le nuove diagnosi di infezione da HIV sono state rilevate dalla Clinica delle Malattie Infettive; pertanto, unicamente ai fini dell'analisi di incidenza dell'infezione da HIV, sarebbe stata sufficiente la partecipazione della sola Clinica delle Malattie Infettive.
Il flusso dei dati ha garantito la totale riservatezza delle informazioni personali, attraverso l'uso di codici anonimi (soundex code) e della trasmissione codificata dei dati. Lo stesso disegno di studio è riproponibile in altre città italiane al fine di confrontare e validare i risultati ottenuti.

PATOLOGIA, CLINICA E TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

Responsabile: Stefano Vella

- **Approcci sperimentali alla terapia dell'infezione da HIV: a) correlazione tra velocità di riduzione della carica virale e durata nel tempo della soppressione virale indotta dalla terapia; b) studi sulla persistenza HIV durante terapia antiretrovirale potente: serbatoi cellulari con infezione latente; c) resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  È proseguito lo studio collaborativo con la Cattedra di Ematologia dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, su pazienti con linfoma Non Hodgkin HIV - correlato, sottoposti a chemioterapia più terapia antiretrovirale. Sono attualmente disponibili i dati relativi a 11 soggetti, trattati con regime CIOD (Ciclofosfamide Idarubicina Oncovin Dexametasone) e osservati all'esordio, alla fine del 3° ciclo di chemioterapia e dopo un mese da questo. Il confronto tra il gruppo trattato con chemioterapia e, successivamente, terapia antiretrovirale, e quello trattato con le due modalità in contemporanea, ha mostrato un vantaggio, in quest'ultimo, per quanto riguarda il recupero immunologico. Lo studio dell'HIV-DNA cellulare ha invece evidenziato una persistenza del virus all'interno delle cellule infette, nonostante una marcata riduzione dell'HIV-RNA plasmatico. Questo sembra indicare l'incapacità dell'associazione chemioterapia/terapia antiretrovirale di indurre una "sterilizzazione" dei serbatoi dell'HIV.

- **Attività di coordinamento e monitoraggio - studio INITIO**

  Responsabile scientifico
  Marco Floridia (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  I centri partecipanti sono stati visitati dai "monitor" per la verifica della documentazione e delle strutture e per illustrare ai centri le procedure della sperimentazione. Sono state svolte, al 30 novembre

2000, 16 visite di monitoraggio in vari centri clinici. Dopo lo svolgimento delle visite di apertura, i primi pazienti in Italia sono stati arruolati nella sperimentazione. Le procedure operative dello studio, comprendenti randomizzazione, raccolta e gestione dei dati, monitoraggio, gestione dei campioni biologici e segnalazione degli eventi avversi sono state inviate ai centri e la loro applicazione verificata in occasione delle visite di monitoraggio.
Attraverso i monitor si è iniziata la raccolta dei dati e delle schede cliniche, necessaria per la spedizione dei dati al centro di coordinamento internazionale di Londra. Sono stati svolti due invii di dati, nel luglio 2000 e nel settembre 2000, per permettere la valutazione dei dati da parte del comitato di revisione dello studio.

- **Caratterizzazione delle alterazioni comportamentali da esposizione ontogenetica a combinazione di farmaci inibitori della trascriptasi inversa (3TC, AZT, DDI e altre combinazioni) mediante modello di riferimento**

  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono proseguite le ricerche pluriennali sugli effetti di potenziale danno in seguito a esposizione ontogenetica ad agenti antiretrovirali utilizzando un modello animale. Nel corso del 2000 è proseguito lo schema di trattamento combinato AZT+3TC secondo un dosaggio e uno schema di trattamento durante lo sviluppo, messo a punto nel precedente triennio. Mediante l'uso di tecniche convenzionali di farmacologia comportamentale (e utilizzando l'agente gabaergico muscimolo e colinergico scopolamina) sono state evidenziate alterazioni specifiche nel periodo neonatale precoce al muscimolo. Il trattamento scopolaminergico ha invece rivelato alterazioni selettive riconducibili a elementi comportamentali (*selfgrooming*) sotto controllo dopaminergico. Tali dati confermano precedenti risultati riportati nella letteratura teratologico-comportamentale e sono anche riconducibli ad alcune osservazioni cliniche condotte da autori francesi su neonati e bambini esposti ad agenti antiretrovirali. Inoltre, sono stati caratterizzati ulteriormente alcuni effetti di lungo termine sul comportamento aggressivo, a conferma di dati già osservati nello scorso biennio.

- **Coordinamento e monitoraggio analisi dei campioni biologici, spese per impianti tecnologici di acquisizione e gestione dati – studio ISS-PART**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo studio ISS-PART ha l'obiettivo di confrontare, in termini di risposta immunologica, una terapia antiretrovirale continua con una terapia intermittente (con interruzioni strutturate).
  Allo studio, che inizierà nel marzo 2001, parteciperanno 101 centri clinici italiani. Nel corso dell'anno 2000 sono state effettuate le attività preparatorie per l'inizio dello studio. In particolare:
  - è stato finalizzato il protocollo dello studio che è stato sottoposto all'approvazione del comitato etico;
  - è stata messa a punto una strategia per la gestione dei dati, che permetterà l'utilizzo di un sistema informatico per l'immissione dei dati, il loro controllo e la comunicazione del centro coordinatore (Istituto Superiore di Sanità) con i centri partecipanti;
  - è stata stipulata l'assicurazione per i pazienti dello studio;
  - sono state finalizzate le procedure operative di laboratorio che permetteranno ai centri clinici di raccogliere e inviare i campioni biologici al Laboratorio di Virologia dell'Istituto.

- **Coordinamento studi clinici multicentrici - Italia-USA**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel corso dell'anno 2000 sono proseguiti i due studi clinici (ACTG 388, ACTG 384) che vengono effettuati in collaborazione con l'AIDS Clinical Trial Group della Division of AIDS dei National

Institutes of Health degli Stati Uniti. Gli studi si svolgono contemporaneamente in centri clinici italiani e statunitensi. Il centro coordinatore in Italia (Laboratorio di Virologia dell'Istituto) è responsabile delle seguenti attività:

- collaborazione con i team americani per la conduzione degli studi;
- rapporti con i comitati etici dei centri italiani partecipanti per l'ottenimento delle approvazioni;
- registrazione dei centri clinici italiani per le nuove versioni dei protocolli presso la Division of AIDS;
- diffusione di tutte le comunicazioni dal Data Management Centre degli USA ai centri clinici italiani;
- raccolta dei dati clinici, verifica e inserimento in un software specifico;
- supervisione del monitoraggio eseguito presso i centri clinici;
- farmacosorveglianza sugli effetti collaterali gravi.

- **Coordinamento studio multicentrico ACTG 384**

Responsabile scientifico
Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Il centro di coordinamento si è occupato nel corso dell'anno di seguire e portare a termine i seguenti compiti:

- registrazione dei centri clinici alle nuove versioni del protocollo di ricerca, curando direttamente i rapporti con i comitati etici;
- sottomissione ai comitati etici delle Investigator's Brochures e dei Safety Reports;
- raccolta dati relativi ai pazienti in studio, la loro inputazione al terminale e trasmissione in elettronico al Data Management Centre negli USA;
- risoluzione delle queries;
- supervisionare delle attività di follow-up clinico e il riposizionamento dei pazienti nei bracci dello studio;
- supervisione delle attività di monitoraggio clinico eseguite in outsourcing;
- attività di approvvigionamento farmaco del magazzino centrale e dei centri clinici, compresa la gestione dei permessi ministeriali e doganali all'importazione di farmaco sperimentale;
- esecuzione degli esami virologici di laboratorio previsti dal protocollo di ricerca.

- **Coordinamento studio multicentrico ACTG 388**

Responsabile scientifico
Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Lo studio ACTG 388 è uno studio clinico controllato, multicentrico, effettuato in collaborazione con l'AIDS Clinical Trial Group (ACTG) dei National Institutes of Health degli Stati Uniti. Lo studio, in Italia, viene coordinato dal Laboratorio di Virologia dell'Istituto, che supervisiona tutte le attività dei centri clinici partecipanti, coordina le attività di monitoraggio clinico, è responsabile della raccolta e dell'invio dei dati in tempo reale presso il Data Management Centre dell'ACTG (Amherst, NY). Tutti i campioni biologici raccolti nel corso delle visite periodiche vengono inviati al Laboratorio di Virologia dove vengono effettuate, in tempo reale, tutte le determinazioni dell'HIV-RNA e gli isolamenti virali per i pazienti italiani dello studio.
Il centro di coordinamento italiano è responsabile inoltre di tutte le comunicazioni tra il Data Management Centre degli USA e i centri clinici italiani (risoluzioni queries, analisi dati di laboratorio) e di diffondere tutte le informazioni relative allo studio ai centri clinici partecipanti.

- **Coordinamento dell'unità di ricerca "Immunoricostituzione"**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Con l'avvio dello studio ISS-PART, per favorire l'ottimizzazione delle risorse nazionali, i partecipanti all'azione concertata "Immunoricostituzione" hanno deciso di focalizzare il loro interesse su alcuni aspetti specifici riguardanti le modificazioni del sistema immunitario in corso di Interruzioni Strutturate di Terapia (STI). Si ipotizza infatti che le STI, e il rebound virologico ad esse associato, possano agire come "autovaccinazione" e promuovere la stimolazione della risposta HIV-specifica. Questo effetto potrebbe però variare a seconda dello stadio di malattia (infezione primaria, infezione cronica stabilizzata, infezione cronica progressiva). Nell'ambito dell'azione concertata, verranno studiati soggetti con infezione cronica stabilizzata, nei quali il trattamento antiretrovirale abbia indotto una persistente (≥ 6 mesi) soppressione della replicazione virale, sottoposti ad Interruzioni Strutturate di Terapia.

- **Infezione da HIV e sistema immunitario: 1) studio dei meccanismi di immunoricostituzione in corso di terapia antiretrovirale; 2) risposta specifica anti-HIV. Studio del suo andamento in diverse fasi cliniche e in corso di terapia antiretrovirale**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stato ultimato lo studio del recupero immunologico in bambini HIV+ sottoposti a terapia HAART. Nella popolazione studiata è stato osservato:
  - un aumento dei CD4 dovuto prevalentemente a linfociti con fenotipo *naive*;
  - un recupero della risposta linfoproliferativa verso antigeni ubiquitari e antigeni dell'HIV;
  - una tendenza alla normalizzazione del repertorio Vβ sui linfociti CD4 e CD8.

  È stata messa a punto una metodica per la valutazione della risposta citotossica (CTL) HIV - specifica, che potrebbe consentire il superamento di alcuni svantaggi delle metodiche attualmente utilizzate per valutare la risposta CTL (metodica classica; *limiting dilution assay*; test Elispot). La metodica messa a punto è una variante del test Elispot, basata sull'impiego, come cellule attivatrici, di cellule B autologhe infettate con vaccini a virus HIV ricombinanti.

- **Modelli xenochimerici di topi SCID trapiantati con linee cellulari umane e suscettibili di infezione acuta e persistente da HIV per lo studio preclinico di terapie antiretrovirali**

  Responsabile scientifico
  Enrico Proietti (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Gli studi svolti nel 2000 si sono focalizzati prevalentemente sulla messa a punto di un modello xenochimerico costituito da topi SCID, ricostituiti intra peritoneo con linfociti umani e inoculati con cellule umane infettate con HIV per via intravaginale.
  Questo modello, nelle intenzioni dei proponenti la ricerca, vuole riprodurre *in vivo*, nel topo, le condizioni di trasmissione sessuale dell'infezione da HIV per potere, successivamente, valutare l'efficacia di farmaci antivirali da utilizzare per uso topico nella donna per la prevenzione dell'AIDS. La ricerca ha dato esito positivo dimostrando che il modello xenochimerico proposto è in grado di infettarsi con il virus HIV e che l'infezione intravaginale può essere facilmente monitorata attraverso l'analisi della p24 virale presente nel plasma.

- **Nanoparticelle come sistemi di delivery di molecole attive per scopi terapeutici e vaccinali nell'infezione da HIV**

  Responsabile scientifico
  Stefano Buttò (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto prevede l'utilizzo di nanoparticelle, nanosfere di diversa composizione chimica, per veicolare DNA o proteine all'interno della cellula per scopi terapeutici o vaccinali. Nel presente progetto sono state preparate nanoparticelle costituite da complessi policationici in grado di legare il DNA codificante per la proteina Tat di HIV-1, sulla base della quale è stato recentemente allestito un vaccino contro l'AIDS, che si è dimostrato efficace nel controllare la replicazione virale e lo sviluppo di malattia in studi preclinici. I risultati degli studi hanno dimostrato che il DNA di Tat legato a tale nanoparticella risulta resistente all'azione della DNAasi e che il complesso DNA/nanoparticella non è tossico in saggi su linee cellulari. Parallelamente, sono state preparate nanoparticelle di polimetilmetacrilato in grado di legare la proteina Tat. Saggi *in vitro* e *in vivo* su topi hanno dimostrato che i complessi nanosfera/proteina Tat non sono tossici e inducono una risposta immune di tipo sia anticorpale che cellulo-mediato. Questi esperimenti gettano le basi per l'identificazione di ottimali strategie di somministrazione di Tat (sia proteina che DNA) per scopi vaccinali.

- **Patogenesi del sarcoma di Kaposi associato ad AIDS: ruolo di HIV-1 Tat, herpesvirus 8, citochine e oncogeni, e nuove strategie terapeutiche**

Responsabile scientifico
Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Citochine Th-1 inducono nel topo lesioni simili al sarcoma di Kaposi (KS) mediante l'induzione di fattori angiogenici (bFGF, VEGF). La proteina Tat di HIV coopera sinergicamente con bFGF in questi effetti tramite l'induzione e l'attivazione di proteasi della matrice extracellulare (MMPs). Tat e bFGF inducono sinergicamente Bcl-2 e proteggono le cellule endoteliali dall'apoptosi.
È stata identificata, nei soggetti con KS, una diminuita attività citotossica NK e, nelle cellule infettate produttivamente da HHV8, l'espressione di geni virali che mediano meccanismi di immunoevasione.
Sono state isolate dalle lesioni KS cellule spindle (KSC) che esprimono il VEGF-R3, un marker dell'endotelio linfatico. Oligonucleotidi antisenso contro recettori integrinici inibiscono la proliferazione delle KSC. Il taxolo, un farmaco usato nella terapia del KS, agisce promuovendo l'apoptosi delle KSC poiché inibisce l'epressione di Bcl-2.
Gli inibitori della proteasi di HIV (PI) inducono la regressione del KS poiché bloccano la migrazione e l'invasione cellulare indotte da bFGF.

- **Presentazione antigenica, risposta immune e variabilità nucleotidica e antigenica di Tat di HIV-1 in popolazioni infette italiane e ugandesi**

Responsabile scientifico
Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Lo studio dei meccanismi di *uptake* di Tat da parte delle cellule endoteliali (coinvolte nei processi immunitari e di angiogenesi) ha dimostrato che tale *uptake* è mediato dai recettori integrinici $\alpha 5\beta 1$ e $\alpha_v\beta 5$. Altri esperimenti sulle cellule dendritiche (cellule presentanti l'antigene nella risposta immune) hanno suggerito che Tat può esercitare un'azione stimolatoria nei confronti della funzione di tali cellule, fondamentali per l'instaurarsi della risposta immune verso antigeni di origine infettiva.
Lo studio della risposta immune a Tat nell'infezione naturale è stato focalizzato, per il momento, sulla risposta anticorpale specifica. I dati in possesso hanno messo in evidenza che la risposta anticorpale a Tat correla con lo stato di non progressione dell'infezione. Inoltre, i sieri di individui provenienti da popolazioni con origine geografica ed etnica diverse e infettati da differenti sottotipi di HIV riconoscono la proteina Tat derivata dal sottotipo B di HIV-1, che verrà utilizzata in prossimi trial clinici per la sperimentazione allo scopo di verificare l'innocuità e l'immunogenicità di un vaccino contro l'AIDS, indicando che la vaccinazione con la proteina Tat potrebbe essere in grado di conferire un'ampia immunità verso sottotipi di HIV differenti.

- **Ruolo di HHV-8, citochine infiammatorie e Tat di HIV nel sarcoma di Kaposi e nei linfomi ad effusione primaria: studio ultrastrutturale e immunocitochimico**

  Responsabile scientifico
  Fabiana Superti (Laboratorio di Ultrastrutture)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stata analizzata, a livello ultrastrutturale, la crescita litica di HHV-8 in cellule (BCBL-1) derivate da linfomi ad effusione primaria (PEL) al fine di definirne il ciclo morfogenetico. Fino ad oggi le limitazioni relative ai sistemi che permettono la replicazione virale produttiva avevano impedito la caratterizzazione del ciclo vitale di HHV-8 e l'ulteriore definizione del suo ruolo nello sviluppo del sarcoma di Kaposi (KS) e dei PELs. Sebbene sia difficile da coltivare nelle cellule derivate dalle lesioni KS, questo virus è mantenuto indefinitamente in fase latente nelle cellule derivate dai PELs e può essere indotto alla replicazione litica dal trattamento con TPA. Poiché le cellule BCBL-1 hanno la prerogativa, a differenza di altre linee di stessa derivazione, di essere infettate latentemente da HHV-8 ma non da altri herpesvirus quali EBV, questo sistema rappresenta un modello ideale per lo studio della morfogenesi di HHV-8. I risultati di questo studio, oltre ad aumentare le conoscenze relative alla morfogenesi di HHV-8 e alle lesioni cellulari provocate dalla sua replicazione in cellule derivate dai PELs, costituiscono la base per la comprensione del meccanismo di azione di specifiche sostanze antivirali. Per esempio, un primo contribuito da parte dello studio è stato dato alla dimostrazione che l'alfa-interferon, già utilizzato con successo nella terapia del CKS e dell'AIDS-KS, inibisce la riattivazione dell'HHV-8 in cellule derivate dai PELs e riduce la carica virale *nelle Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMC), provenienti da pazienti con KS o a rischio di contrarlo.

- **Ruolo della P-glicoproteina e di altri meccanismi cellulari di trasporto nella resistenza di HIV agli inibitori delle proteasi (PIs)**

  Responsabile scientifico
  Maurizio Cianfriglia (Laboratorio di Immunologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Recentemente è stato dimostrato che il saquinavir, ritonavir e indinavir (PIs) vengono riconosciuti e attivamente espulsi dalla P-glicoproteina presente in cellule tumorali a fenotipo MDR. La ricerca ha l'obiettivo di determinare se e come la P-glicoproteina alteri la biodisponibilità dei PIs in cellule sede di infezione di HIV.
  I risultati ottenuti hanno dimostrato che in varie sottopopolazioni linfocitarie sono presenti sistemi di efflusso capaci di ridurre la concentrazione intracellulare dei PIs. Inoltre la P-glicoproteina presente in cellule CD4 mostra nei confronti di ciascun singolo PIs una diversa capacità di trasporto. Identico fenomeno è stato osservato analizzando l'efflusso di composti antitumorali marcati con fluorocromi. Parallelamente, i dati relativi alla espressione e rilascio di IL-2 e IFN gamma da parte di linfociti attivati ed esposti al trattamento con PIs sembrano indicare che l'impegno della P-glicoproteina possa alterare in modo significativo il ruolo di alcuni mediatori della risposta immune.

- **Studio ACTG 384 sull'uso di inibitori della proteasi e/o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa in combinazione con due analoghi nucleosidici nella terapia iniziale dell'infezione da HIV**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nell'ambito della collaborazione scientifica Italia-USA nel settore della ricerca clinica sull'AIDS, questo studio viene effettuato in collaborazione con l'AIDS Clinical Trial Group (ACTG), organo del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), dipartimento dei National Institutes of Health (NIH). I centri clinici italiani partecipanti allo studio hanno ottenuto l'accreditamento del Regulatory Operations Centre della Division of AIDS dei NIH.
  L'ACTG 384 è uno studio clinico multicentrico internazionale randomizzato in doppio-cieco (per gli inibitori della proteasi e per gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), che ha arruolato circa 900 persone con infezione da HIV, *naive* o con precedente terapia antiretrovirale non superiore ai

sette giorni, con HIV-1 RNA > 500 copie/ml. Lo studio è disegnato per valutare la capacità di diverse strategie terapeutiche a lungo termine nel mantenere un'elevata soppressione virale con il minimo rischio di tossicità e di non-aderenza ai regimi terapeutici. In Italia sono stati arruolati, tra giugno e settembre 1999, 83 pazienti da parte di 23 centri clinici. I pazienti arruolati hanno ricevuto uno dei sei regimi terapeutici previsti e saranno seguiti prospetticamente per un tempo massimo di tre anni. In caso di fallimento virologico o tossicità, i pazienti saranno assegnati ad uno schema terapeutico complementare. I risultati definitivi dello studio sono attesi per l'autunno del 2001.

- **Studio clinico ADHOC (ADHOC trial)**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo studio si è chiuso nel dicembre 1999. Nel 2000 si è proceduto ad ultimare la raccolta e i controlli sui dati e a trasmettere i dati al centro di coordinamento internazionale (Medical Research Council, Londra).

- **Studio clinico randomizzato, multicentrico, internazionale, Italia-USA, per la valutazione comparativa di combinazioni di tre o quattro farmaci antiretrovirali nel trattamento dell'infezione da HIV in fase avanzata**

  Responsabile scientifico
  Marina Giuliano (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo studio ACTG 388 è terminato il 10 novembre 2000. Alla fine del follow-up (due anni), su 65 pazienti arruolati in Italia, 52 erano ancora in studio. La perdita al follow-up è stata del 20%. Si sono verificati 15 fallimenti virologici (definiti come 2 determinazioni consecutive di HIV-RNA > 200 copie/ml). Sono state effettuate le verifiche sui dati clinici e di laboratorio tali da permettere l'analisi dei dati che dovrebbe essere completata per l'aprile 2001. La presentazione dei risultati è prevista per il mese di luglio 2001.
  Sono iniziate le attività preparatorie per uno studio *rollover* per i pazienti che hanno partecipato allo studio ACTG 388 e che hanno ottenuto la soppressione della replicazione virale (HIV-RNA< 200 copie/ml). L'inizio dello studio *rollover* è previsto per il maggio 2001 e pertanto il follow-up dei pazienti elegibili per il nuovo studio prosegue, dopo il novembre 2000, con le modalità dello studio ACTG 388.

- **Studio delle interazioni tra HIV e cellule del sistema nervoso centrale**

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

  Sintesi dell'attività svolta
  Alterazioni indotte da Tat in cellule microgliali purificate:

  - Tat, alle stesse dosi (1μg/ml) necessarie all'induzione di iNOS, stimola la sintesi di IL-1β e la formazione di isoprostani (marker attendibili di stress ossidativo). Utilizzando TPCK, inibitore specifico di NF-kB, e sostanze antiossidanti è stato dimostrato che alcuni effetti di Tat (NO, IL-1β), ma non altri (radicali dell'O_2) sono mediati da NF-kB;
  - è stato dimostrato che l'effetto inibitorio di Tat sulla sintesi di cAMP è dovuto a una inibizione dell'adenilato ciclasi, non è mediato da NO ed è prevenuto in presenza di inibitori di NF-kB;
  - dopo trattamento con Tat (≥100 ng/ml), registrazioni elettrofisiologiche hanno mostrato la comparsa di una consistente corrente di potassio outwardly rectifying, riferibile alla presenza di canali funzionali del tipo Kv1.3, virtualmente assente in cellule microgliali non trattate. L'effetto di Tat era in gran parte prevenuto da inibitori di NF-kB.

Alterazioni indotte da Nef in cellule astrocitarie:

- per comprendere come Nef possa interferire con funzioni astrocitarie, è stata studiata l'influenza di Nef sulla produzione di fattori con attività neurotrofica, utilizzando linee di astrocitoma stabilmente trasfettate con Nef. Dati preliminari indicano che cloni Nef+ attivati con citochine proinfiammatorie rilasciano una quantità cinque volte maggiore di NGF (ma non BDNF) rispetto ai controlli.

- **La tossicità degli inibitori delle proteasi limita la loro efficacia nella terapia antiretrovirale: meccanismi coinvolti e modulazione farmacologica**

  Responsabile scientifico
  Valter Malorni (Laboratorio di Ultrastrutture)

  Sintesi dell'attività svolta
  In questo studio sono stati analizzati sia il profilo redox di pazienti HIV+ in differenti stadi della malattia sia alcuni parametri immunitari, come il numero di linfociti circolanti CD4+ e CD8+. A tal fine sono state prelevate cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), sia da donatori sani che da pazienti HIV+ nelle varie fasi della malattia: fase asintomatica, *Long Term non Progressors* (LTNPs) e AIDS conclamato sottoposti ad HAART. I PBMC isolati sono stati sottoposti *in vitro* a stress ossidativo indotto da menadione, un agente proossidante capace di indurre la formazione dell'anione superossido.
  È stata inoltre valutata la possibilità di diminuire la suscettibilità allo stress ossidativo, pretrattando le cellule con un farmaco ad attività antiossidante, l'N-acetilcisteina (NAC) che agisce come fornitore di gruppi tiolici e altri composti ad attività simile ma con meccanismo differente. In parallelo, sono stati condotti studi sull'indice di perossidazione nel plasma di tutti i pazienti. Sono inoltre iniziati gli studi *ex vivo* sui PBMC volti a valutare l'effetto degli inibitori delle proteasi (indinavir, saquinavir e ritonavir) su: a) suscettibilità ad apoptosi Fas mediata e b) espressione del recettore dell'insulina.

- **Trattamento dell'infezione da HIV, studi di coorte: Registro IP ed EUROSIDA. Studi sull'impatto della terapia antiretrovirale e della profilassi delle infezioni opportunistiche sulla storia naturale della malattia. Studi di farmacosorveglianza su tossicità e tollerabilità di trattamenti a lungo termine. Studi di compliance sui trattamenti**

  Responsabile scientifico
  Stefano Vella (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Registro nazionale delle persone con infezione da HIV in trattamento con inibitori della proteasi (Registro IP), avviato nel gennaio del 1997 su iniziativa del Ministero della Sanità, raccoglie in maniera prospettica dati su oltre 8.000 soggetti con infezione da HIV in trattamento con inibitori della proteasi da circa 200 centri clinici italiani autorizzati a livello regionale al trattamento dei pazienti con infezione da HIV.
  Lo studio di coorte europeo EUROSIDA, avviato nel 1994, raccoglie dati prospettici su oltre 8.500 persone con infezione da HIV (CD4+<500 cell/mm3), arruolate consecutivamente in 60 centri clinici di 20 Paesi europei e dello stato di Israele.
  Lo studio multi-coorte internazionale *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (DAD) raccoglie in due anni dati su 15.000 pazienti in trattamento protratto con HAART per lo studio dell'incidenza degli eventi avversi rari e, in particolare, del rischio cardiovascolare.

- **Valutazione di strategie terapeutiche nell'infezione da HIV: studio multicentrico INITIO**

  Responsabile scientifico
  Marco Floridia (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Dopo aver ottenuto le approvazioni di legge, i primi pazienti in Italia sono stati arruolati nel giugno 2000. Si sono svolte nuove riunioni del comitato di coordinamento, del Data Exchange Group e due audioconferenze fra tutti i centri partecipanti in Italia. L'Istituto ha formalizzato e stipulato le

convenzioni per la maggior parte dei centri. Tutti i centri continuano il programma di controlli di qualità previsti dal protocollo.
Si è iniziata la raccolta dei dati e delle schede cliniche e, parallelamente, le attività di immissione dati, verifica sugli stessi e spedizione dei dati al centro di coordinamento internazionale di Londra. Il comitato indipendente di controllo sullo studio ha esaminato nell'agosto 2000 i dati dello studio e il suo andamento, e si è espresso indicando l'assenza di motivi per raccomandare l'interruzione o la modifica dello studio. I nuovi arruolamenti continueranno fino alla prima metà del 2001 e lo studio si chiuderà nel 2004.

PATOGENESI E IMMUNITÀ MIRATE ALLA INDIVIDUAZIONE DI NUOVI BERSAGLI CHEMIOTERAPICI, IMMUNOTERAPICI E DI PREVENZIONE VACCINALE

Responsabile: Paola Verani

- **Controllo della replicazione dell'HIV: studio dei meccanismi di regolazione pre- e post-trascrizionali mediati da Tat e Rev**

  Responsabile scientifico
  Filomena Nappi (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'HIV e gli altri lentivirus utilizzano la proteina Rev, che legandosi all'RRE dell'RNA, regola l'export dei propri mRNAs dal nucleo. Utilizzando un clone molecolare di HIV mutato nelle regioni RRE e Rev, in esperimenti di complementazione, abbiamo identificato un nuovo elemento di regolazione posttrascrizionale di origine murina, chiamato RTE. L'elemento funzionale, identificato in un frammento di 247-nucleotidi, è in grado di promuovere la replicazione dell'HIV-1 difettivo sia in linee linfocitarie umane che in linfociti primari. L'RTE risulta funzionale in molti tipi di cellule, suggerendo che i fattori cellulari che lo riconoscono sono ampiamente conservati. Il trasporto dell'RNA mediato dall'RTE è indipendente dalla CRM-1 e non presenta affinità per il TAP/NXF. I risultati indicano, quindi, che l'RTE utilizza un meccanismo diverso dai due recettori associati ai meccanismi finora noti di export nucleare degli mRNA.
  Si sono inoltre eseguiti studi per verificare gli effetti del Tat extracellulare nell'infezione da HIV-1.

- **Effetto di Tat transgenico sulla mitosi e la meiosi**

  Responsabile scientifico
  Piero Augusto Battaglia (Laboratorio di Biologia Cellulare)

  Sintesi dell'attività svolta
  Tat produce sia perdita che aumento del numero dei cromosomi. È questo il risultato più interessante che si è ottenuto nel corso del 2000, facendo esprimere Tat transgenico nelle cellule del cervello della *Drosophila*. Il risultato ha importanza sia per la patogenesi indotta da Tat che per il controllo di un eventuale vaccino basato sulla proteina Tat. Per quanto riguarda la patogenesi, è stato messo in evidenza quale importante meccanismo possa essere alla base del comportamento più aggressivo e invasivo dei tumori associati all'AIDS. Per quanto riguarda il controllo del vaccino, il suggerimento che viene dagli esperimenti svolti è quello di saggiare se, una volta inoculato Tat, induca insieme ad una risposta immunitaria anche aneuploidia nelle cellule dell'ospite. Si tratta di un controllo di "tossicità moderna" necessario, visto anche che l'aneuploidia correla sempre con l'induzione della malignità. Certamente il modello *in vivo* della *Drosophila* suggerisce l'importanza di fare questo controllo, ma sono noti i limiti di questo modello: quantità notevole di Tat espressa, la presenza di una p53 nella *Drosophila* che induce apoptosi, ma non sembra coinvolta nei meccanismi di *repair*, cosa che potrebbe facilitare l'aneuploidia. È necessario approfondire e confermare il risultato con altri esperimenti. La logica che ha condotto al risultato appena descritto è stata la seguente: Tat interagisce con la tubulina nel dominio che permette l'attacco dei motori e di conseguenza li spiazza producendo modificazioni nella struttura del fuso, mitotico e meiotico, e nel movimento dei cromosomi, funzioni presiedute dai motori stessi.

- **Infezione *in vitro* da HIV dei progenitori ematopoietici: sviluppo di modelli terapeutici anti-HIV a livello delle cellule staminali e progenitrici**

  Responsabile scientifico
  Cesare Peschle (Laboratorio di Ematologia ed Oncologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nell'ambito del progetto di ricerca sull'AIDS sono stati studiati gli effetti di HIV-1 su cellule ematopoietiche indotte alla differenziazione dendritica: progenitori CD34+ e precursori monocitari anch'essi derivati da cellule CD34+. Cellule CD34+ purificate dal sangue periferico sono state cimentate con HIV R5 (BaL) o X4 (NL4-3) e quindi indotte a differenziazione dendritica mediante uno specifico cocktail di fattori di crescita; alternativamente, precursori monocitari ottenuti coltivando cellule CD34+ con appropriati fattori di crescita, sono stati infettati e quindi indotti a differenziazione dendritica. Dopo 10-12 giorni di coltura, nonostante si osservi replicazione virale solo nell'1% della popolazione cellulare, le cellule dendritiche (DC) ottenute da CD34+ infettate non raggiunge la maturazione, non è in grado di stimolare una risposta T-linfocitaria e circa il 50% muore per apoptosi. Le DC derivate da precursori monocitari infettati proliferano normalmente nonostante replichino efficientemente HIV R5 e X4. Anche in questo tipo di colture si osserva comunque una ridotta capacità di stimolazione di linfociti-T eterologhi.

- **Interazione tra i fattori di trascrizione cellulari della famiglia IRF (Interferon Regulatory Factor), HIV-1 e HHV-8: effetti sulla replicazione virale e sullo sviluppo di neoplasie associate**

  Responsabile scientifico
  Angela Battistini (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto riguarda lo studio della regolazione dell'espressione di HIV-1 e HHV-8 da parte di fattori di trascrizione cellulari della famiglia IRF. I risultati ottenuti nel 2000 hanno evidenziato una cooperazione tra il fattore di trascrizione IRF-1 e Tat nell'indurre la trascrizione LTR mediata e l'induzione precoce di IRF-1 da parte di HIV-1 antecedente alla sintesi di proteine virali. Questi dati, assieme ai dati funzionali, rafforzano la conclusione che IRF-1 è un fattore cellulare chiave nella trascrizione di HIV-1 nelle fasi precoci dell'infezione e/o durante la riattivazione del virus dalla latenza. Per quanto riguarda lo studio relativo all'HHV-8, tale virus contiene sul genoma 4 *open ready frame*, che codificano per proteine analoghe ai fattori IRFs cellulari. Tra gli omologhi degli IRFs cellulari, v-IRF-1 è in grado di inibire la transattivazione indotta da IRF-1, IRF-3 e IRF-7 non solo dell'IFN di tipo I, ma anche di geni interferon-indotti. È stato dimostrato che questo effetto è mediato per quanto riguarda IRF-3 dall'interazione di v-IRF-1 con il coattivatore CBP/p300 che blocca la formazione del complesso trascrizionalmente attivo IRF-3-CBP/p300.

- **Interazioni HIV-1/cellula target nei fenomeni di persistenza dell'infezione e di deplezione dei linfociti CD4+. Ruolo della proteina vpr di HIV e sviluppo di modelli chimerici con cellule umane in topi SCID per studi *in vivo* di patogenesi**

  Responsabile scientifico
  Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono state studiate le funzioni della proteina vpr di HIV-1 nella replicazione virale e nel controllo dell'apoptosi. L'espressione costitutiva di vpr in cellule Jurkat conferisce resistenza all'infezione da HIV come evidenziato da una minore espressione di retrotrascritti virali, proteine e rilascio di p24. L'analisi al citofluorimetro (FACS) di recettori e corecettori di HIV-1 ha rivelato che vpr, costitutivamente espressa o prodotta nell'infezione, regola negativamente l'espressione di CD4, ma non di corecettori, alla superficie cellulare.
  In uno studio successivo è stato dimostrato che la vpr esercita ruoli opposti nel controllo dell'apoptosi. In particolare, l'espressione di vpr in fasi precoci dell'infezione correla con l'inibizione dell'apoptosi indotta da stimoli esogeni mentre, in fasi tardive, rappresenta il fattore principale responsabile per l'apoptosi HIV-indotta.

- **Isolamento e caratterizzazione di mutanti Vif e Nef capaci di inibire diversi effetti patogenici di HIV: studi sul meccanismo d'azione e approcci di terapia genica**

  Responsabile scientifico
  Maurizio Federico (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il gruppo di ricerca si è impegnato essenzialmente su due fronti:
  - messa a punto di vettori lentivirali per un possibile utilizzo in protocolli di terapia genica anti-HIV. È stato individuato un mutante della proteina regolatrice Nef di HIV in grado di bloccare il rilascio di HIV. Questo ha permesso di creare vettori lentivirali originali per un uso in terapia genica anti-HIV che sono risultati essere molto efficaci in linfociti umani;
  - in collaborazione con diversi laboratori dell'Istituto, e anche europei e americani, si sono sviluppati studi finalizzati ad individuare i meccanismi d'azione attraverso i quali l'infezione da HIV, e in particolare la proteina Nef, è in grado di influenzare la patogenesi e lo sviluppo dell'AIDS.

- **Linfomagenesi nel modello SIV/SHIV-*macaca fascicularis*: ruolo dei cofattori virali (SIV, SHIV, HVMF-1, HHV-8), lesioni genetiche e strategie di vaccinazione e terapia**

  Responsabile scientifico
  Fausto Titti (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  In precedenza è stata dimostrata la presenza di SIV in linfomi di scimmie infettate. I dati in possesso indicano che SIV può avere un ruolo nel processo linfomagenico. Infatti SIV induce *in vitro* una infezione cronica in cellule B tumorali di scimmia e una up-regolazione di marker di superficie CD23 e CD40 in assenza di una concomitante riattivazione di HVMF-1 (EBV-like). Di notevole interesse è il dato sulla presenza di lesioni genetiche (p53, Bcl-6 e c-myc) osservate tramite SSCP in alcuni linfomi. È stato inoltre estesa l'analisi di possibili marcatori prognostici di degenerazioni linfoproliferative (CD40, CD95, S-ICAM-I, SE-Selectin, SP-Selectin, S-Pecam- citochine).
  Per quanto riguarda approcci terapeutici antitumorali, è stato costruito un vettore retrovirale esprimente IL-15 di scimmia il cui effetto antitumorale sarà studiato *in vivo* nei topi e *in vitro* su linee derivate da scimmia. Inoltre, per quanto riguarda la standardizzazione di un modello animale per l'infezione con HVMF-1, utilizzando scimmie *naive* appartenenti ad un cluster familiare con un'alta incidenza di tumori, si sta tentando di isolare *in vitro*, ed eventualmente reinoculare, in altre scimmie HVMF-1.

- **Ruolo del citoscheletro actinico nell'infezione da HIV-1, nella apoptosi virus-indotta Fas-dipendente, nella risposta immune specifica e naturale all'infezione e nella resistenza ai farmaci antivirali**

  Responsabile scientifico
  Stefano Fais (Laboratorio di Immunologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto si propone di valutare il ruolo del citoscheletro actinico in vari aspetti dell'infezione da HIV, fra cui:
  - i meccanismi di infezione cellula-cellula;
  - i meccanismi alla base della deplezione dei linfociti CD4+;
  - i meccanismi alla base della disfunzione delle cellule NK;
  - i meccanismi alla base della farmacoresistenza verso i farmaci antivirali.

  È stato già dimostrato che la associazione tra Fas e il citoscheletro actinico, tramite l'ezrina, rappresenta un meccanismo preponderante nel conferire ai linfociti suscettibilità all'apoptosi mediata da Fas. Studi sono in corso per verificare l'importanza di tale meccanismo nella patogenesi dell'AIDS. Inoltre, saranno verificati il ruolo delle proteine della famiglia ERM (Ezrina, Radixina, Moesina) nella funzione NK e delle modificazioni della funzione citoscheletrica inseguito a stimolo con proteine di HIV o virioni inattivati, e il ruolo dell'actina nella farmacoresistenza mediata dalla P-gp in linfociti T umani con alti livelli di espressione di P-gp in membrana.

- **Ruolo delle interazioni tra determinanti della matrice e il dominio citoplasmatico di Env e meccanismi di infezione virale CD4 indipendente nello studio del tropismo cellulare di HIV-1**

  Responsabile scientifico
  Alessandra Borsetti (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  È noto che cellule CD4 umane possono essere produttivamente infettate da SIV; diversamente, cellule CD4 di scimmia non vengono infettate da HIV-1. Recentemente è stata stabilizzata *in vitro* una linea cellulare di scimmia SL691, la cui analisi fenotipica ha rivelato l'espressione dei marcatori della linea B. Per valutare la suscettibilità all'infezione della linea cellulare SL691 con ceppi diversi di SIV e di HIV-1, le cellule sono state infettate con virus ricombinanti contenenti le glicoproteine dell'*envelope* di ceppi di HIV-1 T tropici, M tropici, dualtropici e con le proteine dell'envelope del SIVmac316 e SIVmac239. Inaspettatamente, le cellule SL691 non solo potevano essere infettate con SIV ma soprattutto con differenti ceppi di HIV-1.
  È stato recentemente dimostrato che un vaccino basato sulla proteina Tat può controllare l'infezione primaria dello SHIV89.6P. Per determinare i cambiamenti molecolari che sono avvenuti durante il passaggio del virus SHIV89.6P *in vivo*, le sequenze nucleotidiche del gene Tat delle scimmie vaccinate non protette e di controllo sono state esaminate e comparate con il clone molecolare SHIV89.6P (KB9). I dati in possesso indicano che la pressione selettiva dell'ospite è diversa nei due gruppi di scimmie poiché conduce alla formazione di diversi cluster di mutazioni del gene Tat. Infatti, l'analisi di sequenza ha mostrato varianti virali principalmente nella regione amino-terminale del gene Tat nelle scimmie vaccinate non protette. Poiché la regione amino-terminale è stata descritta come quella più immunogenica, un'ipotesi suggestiva suggerirebbe che la vaccinazione con la proteina Tat potrebbe spingere il sistema immune ad esercitare una pressione selettiva proprio verso questa regione della proteina.

- **Ruolo dei recettori per citochine immunoregolatorie e chemochine e dei loro pathways di trasduzione del segnale nell'infezione da HIV e nella patogenesi dell'AIDS**

  Responsabile scientifico
  Sandra Gessani (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'attività di ricerca svolta nell'anno 2000 è stata principalmente focalizzata allo studio degli effetti della gp120 di HIV-1 sull'espressione di β-chemochine in monociti/macrofagi umani. È stato osservato che il trattamento di monociti a diverso stadio differenziativo con la gp120 induce un aumento dose-dipendente della secrezione di alcune β-chemokine (MCP-1, MIP-1β e RANTES) così come dei loro trascritti. L'espressione di β-chemochine viene anche potenziata a seguito dell'esposizione di monociti/macrofagi a ceppi T e M tropici di HIV-1 inattivati. Studi successivi mirati alla caratterizzazione di recettori di superficie coinvolti nel fenomeno hanno evidenziato che le interazioni CD4-gp120 non sono responsabili dell'induzione di secrezione di β-chemochine. Al contrario, anticorpi diretti contro recettori CCR5 e CXCR4 o i loro ligandi specifici (MIP-1α e SDF-1) potenziano significativamente la produzione di β-chemochine. Sono stati anche avviati studi per caratterizzare il ruolo della produzione spontanea di chemochine (MCP-1 e MIP-1β) nel differenziamento macrofagico e nella risposta all'infezione da HIV-1.

- **Studio dell'effetto immunomodulante di proteine e farmaci antiretrovirali**

  Responsabile scientifico
  Marina Viora (Laboratorio di Immunologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel 2000 è stato dimostrato che la proteina rNef di HIV-1 inibisce l'induzione di anticorpi specifici per *Candida albicans* in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) umani normali mediante un meccanismo che coinvolge l'up-regolazione della produzione di IL-15. È stato, inoltre, osservato che rNef induce la differenziazione fenotipica, funzionale e morfologica delle cellule dendritiche umane normali.

È stato dimostrato che il peptide aa 417-425, compreso un pannello di peptidi di 7-12 residui aminoacidici selezionati dalla regione 414-434 di gp120, esercita la massima attività inibitoria del legame del CD4/gp120.
È stato dimostrato che le lipoproteine a bassa densità ossidate down-modulano *in vitro* le funzioni immuni di PBMC umani normali e inducono alterazioni morfologiche e funzionali sulla linea A431 abrogate rispettivamente dall'aggiunta di antiossidanti utilizzati nella terapia dell'AIDS quali la N-acetilcisteina (NAC) e l'a-tocoferolo.
È stato osservato che la NAC inibisce l'induzione di anticorpi specifici per *C. albicans* in PBMC umani normali down-regolando l'espressione delle molecole costimolatorie CD40 e CD27 sulle cellule B.

- **Virus dell'influenza come vettore di antigeni HIV-1**

Responsabile scientifico
Maria Rita Castrucci (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Virus influenzali ricombinanti contenenti epitopi P18IIIB di gp160315-329 e di p24 gag193-212 di HIV-1 nella neuraminidasi sono in grado di indurre una risposta CTL specifica per gli epitopi estranei, comparabile al proprio epitopo immunodominante NP147-155. Con lo stesso approccio, topi preimmunizzati con virus influenzale esprimente l'epitopo CTL di NP324-332 del virus Sendai risultano protetti da dose letale di quest'ultimo. Tale virus ricombinante inattivato con u.v. è pure in grado di stimolare una risposta CTL per il virus Sendai. Conferma e analisi del suo valore protettivo sono in corso.
L'immunizzazione con virus vaccinia o influenzale esprimenti un epitopo CTL da γ-herpesvirus murino in topi infetti da tale virus e mancanti di linfociti CD4+T produce un aumento transitorio non protettivo dei corrispondenti CTL.
Studi di attenuazione della virulenza del virus influenzale deleto della regione gambo della neuraminidasi rivelano mutazioni nella emoagglutinina responsabili di una ridotta affinità al recettore, indicando una interdipendenza funzionale.

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE E TUBERCOLOSI

Responsabile: Antonio Cassone

- **Aspetti eziopatogenetici, immunologici e terapeutici delle infezioni da *Mycobacterium avium* in pazienti AIDS**

Responsabile scientifico
Graziella Orefici (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta
La somministrazione per via intranasale di chaperonina 10 ricombinante *di Mycobacterium avium* e di un adiuvante oligonucleotidico di tipo CpG è risultata essere protettiva verso topi infettati per la stessa via con dosi challenge dello stesso organismo. Per quanto riguarda lo studio di antigeni overespressi all'interno dei macrofagi umani, è stato osservato che *M. avium* sintetizza precocemente tre proteine (*macrophage-induced proteins*- MIP) impegnate nel metabolismo degli acidi grassi, quali kasA (β-chetoacil-ACP sintetasi), coinvolta nella sintesi degli acidi micolici della parete, fadE2 (acil-CoA deidrogenasi) e fixA (una flavoproteina coinvolta nel trasporto di elettroni). FadE2 e fixA sono essenziali per la β-ossidazione degli acidi grassi, una via importante per la sopravvivenza nell'ambiente intrafagosomiale.
I meccanismi fini di patogenicità di *M. celatum* (un micobatterio simile a *M. avium*) investigati mediante microscopia elettronica hanno mostrato che il batterio è dotato di materiale capsulare e che entrambe le varianti (opaca e trasparente) sono in grado di riprodursi a livello intracellulare.

- **Controllo delle patologie AIDS associate: sviluppo di nuove strategie per la diagnosi, la profilassi e la terapia delle infezioni da papillomavirus**

  Responsabile scientifico
  Colomba Giorgi (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il cancro alla cervice uterina, associato a papillomavirus (HPV) ad alto rischio (tipi 16, 18, 31 e 45), è, dopo quello alla mammella, il cancro con più alta incidenza nelle donne. Il progetto si prefigge di dare un contributo per lo sviluppo di test diagnostici più semplici e meno costosi di quelli attualmente usati e per lo sviluppo di un vaccino. Alcune proteine virali (L1, E7, E6, E2) sono state espresse in sistemi procarioti e purificate. Le proteine purificate sono state usate per produrre in topo anticorpi policlonali monospecifici, da usare come sieri di riferimento.
  È stata sviluppata la produzione e purificazione di *virus-like particles* (VLPs) di HPV16 espresse in cellule di farfalla mediante un vettore baculovirus. Questi antigeni virali saranno usati per studiare in ELISA e Western blotting la risposta immunitaria all'HPV al fine di metterla in relazione alla progressione tumorale dell'infezione virale.

- **Costituenti immunogenici e immunomodulatori e fattori di virulenza di *Candida albicans* in AIDS**

  Responsabile scientifico
  Antonio Cassone (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  La ricerca ha essenzialmente evidenziato l'identificazione di antigeni e fattori di virulenza di *C. albicans* di particolare rilievo nella infezione da HIV. Inoltre è stato affrontato il tema dell'attività anti-*Candida* degli inibitori della proteasi di HIV. Questa attività è stata pienamente dimostrata sia in modelli sperimentali che nella sperimentazione clinica con risultati in corso di pubblicazione.
  È stato, inoltre, clonato il gene dell'antigene immunodominante MP65 ottenendone la proteina ricombinante, che si è dimostrata un validissimo reagente per saggiare lo stato della risposta immune e cellulo-mediata durante la terapia anti-retrovirale. Sono state anche studiate alcune caratteristiche dei cloni T linfocitari specifici per MP65.

- **Presentazione dell'antigene e insorgenza di infezioni opportunistiche in pazienti con AIDS. Modelli sperimentali *ex vivo* e approcci terapeutici**

  Responsabile scientifico
  Roberto Nisini (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono stati eseguiti test di proliferazione e conta della frequenza delle cellule T specifiche per antigeni di *C. albicans, M. avium,* per tossoide tetanico (TT) e PPD in una coppia di gemelli monozigoti discordanti per infezione da HIV.
  La proliferazione dei PBMC del soggetto HIV+ è risultata estremamente deficitaria. Ma quando i PBMC del soggetto HIV sono stati testati in presenza di APC irradiate del gemello identico sano, si è osservato un parziale ripristino della proliferazione. Questi dati suggeriscono che la mancata risposta agli antigeni non è solamente legata ad un'alterata funzione linfocitaria, ma anche ad un'inappropriata presentazione.
  È stata valutata la frequenza delle cellule antigene specifiche con metodica ELISPOT. I precursori per TT e *C. albicans* sono in numero più elevato nel soggetto sano, mentre i percursori per PPD e M. avium sono più elevati nel soggetto HIV+. Sono stati inoltre selezionati cloni T specifici per antigeni di *C. albicans, M. avium,* per TT e PPD dal soggetto sano e sono state stabilizzate linee LCL da entrambi i gemelli.
  In un primo test di efficienza di presentazione comparativa tra PBMC del sano e del malato, utilizzando come *read-out* della funzione APC, i cloni T isolati dal gemello sano e sicuramente non infettati da HIV, si è potuta quantizzare nell'ordine del 30% in meno l'efficacia di presentazione degli antigeni da parte di PBMC del soggetto malato.

- **Ruolo delle proteine di trasporto nei meccanismi di farmacoresistenza di ceppi di *Candida albicans* isolati da pazienti HIV-positivi**

  Responsabile scientifico
  Giuseppe Arancia (Laboratorio di Ultrastrutture)

  Sintesi dell'attività svolta
  Questo progetto si propone di studiare i meccanismi di resistenza di *C. albicans* agli agenti antifungini in pazienti HIV-positivi. In particolare, è stata condotta l'analisi dei trasportatori ATP-binding cassette *transporters* (ABC) in diversi ceppi di *C. albicans* che mostrano diversi gradi di farmacoresistenza. Sono state quindi analizzate l'espressione, la localizzazione e la funzione di molecole P-gp simili nei diversi ceppi di *Candida*, con particolare riferimento a quelli ottenuti da ripetuti isolamenti dallo stesso soggetto sotto trattamento antimicotico. Studi condotti mediante microscopia elettronica, citometria a flusso e test di suscettibilità agli antimicotici, hanno confermato l'esistenza di una molecola simil-P-glicoproteina in *C. albicans*, la cui espressione aumenta con l'aumentare del grado di resistenza agli agenti azolici. Tale proteina inoltre non sembra venire espressa nella *C. krusei*, la cui resistenza viene mediata da alterata suscettibilità dei sistemi enzimatici agli agenti azolici.

SVILUPPO DI UN VACCINO CONTRO HIV-AIDS

Responsabile: Barbara Ensoli

- **Immunizzazione mucosale con antigeni di HIV e di patogeni opportunisti utilizzando adiuvanti mucosali di nuova generazione**

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

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo scopo del progetto è di valutare la fattibilità di vaccini mucosali bivalenti, diretti contro HIV e contro patogeni opportunisti rilevanti per l'AIDS.
  Topi Balb/c sono stati vaccinati per via intranasale con proteine di HIV (Tat, gp120) da sole o in concomitanza con la mannoproteina MP65 di *Candida albicans*. Come adiuvanti mucosali sono stati usati la enterotossina termolabile di *E. coli* (LT) o dei suoi mutanti privi di tossicità. I risultati dimostrano che la somministrazione di Tat + MP65 con LT o con i suoi mutanti induce un'elevata risposta IgG e IgA verso le due proteine nel siero così come una risposta specifica IgA nelle secrezioni vaginali. Inoltre, la risposta verso i due antigeni somministrati contemporaneamente è simile a quella ottenuta immunizzando con le proteine singole, indicando l'assenza di fenomeni di immunodominanza o immunosoppressione tra questi due antigeni nelle condizioni sperimentali usate.

- **Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine Against HIV/AIDS (ICAV)**

  Responsabile scientifico
  Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il controllo della diffusione dell'infezione da HIV è uno dei più importanti obiettivi del Piano sanitario nazionale. La via più efficace per ottenere tale controllo è l'allestimento di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS. Per tale motivo, l'Italian Concerted Action on Vaccine Research against AIDS (ICAV) è sorta con lo scopo di studiare differenti strategie vaccinali, di tipo sia preventivo che terapeutico, di sviluppare ulteriormente l'approccio vaccinale basato sulla proteina Tat di HIV-1, che ha mostrato efficacia nel controllare lo sviluppo della malattia nel modello della scimmia, e di effettuare la sperimentazione clinica di tale vaccino.
  Per il raggiungimento di questi obiettivi sono stati selezionati 27 gruppi di ricerca italiani che hanno presentato differenti progetti raggruppati in quattro specifiche aree: ricerca di base, studi preclinici, studi clinici, studi su modelli animali alternativi alla scimmia. Dall'anno 2000 l'ICAV è confluita nel progetto collaborativo tra Italia e USA per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV, firmato nel 1996.

- **Modelli chimerici in topi SCID per la ricerca sul vaccino contro HIV/AIDS. Valutazione del ruolo di citochine (in particolare ifn di tipo 1) come adiuvanti per lo sviluppo di strategie vaccinali anti-HIV-1**

  Responsabile scientifico
  Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Gli studi recenti, svolti nell'ambito di questo progetto, hanno evidenziato che cellule dendritiche generate da monociti CD14+ in tre giorni, in presenza di IFN di tipo I e GM-CSF esprimono alti livelli di HLA-DR, molecole co-stimolatorie (CD40, CD80, CD86), e molecole specifiche del differenziamento di cellule dendritiche (CD83). Inoltre, queste cellule sono particolarmente efficaci nell'induzione di reazioni MLR allogeniche, con produzione di alti livelli di IFN-γ. Queste cellule sono state, quindi, utilizzate in esperimenti di immunizzazione di topi SCID ricostituiti con linfociti umani autologhi (topi hu-PBL-SCID), dopo *pulsing* con HIV-1 inattivato con Aldrithiol-2 (AT-2). La generazione di una risposta anti-HIV è stata dimostrata dalla comparsa di Ig umane nel siero delle xenochimere verso la gp41 di HIV, verificata in test ELISA. Inoltre, saggi di Western blotting hanno evidenziato una risposta anticorpale verso un ampio spettro di proteine di HIV, al contrario di quanto avveniva in xenochimere immunizzate con la stessa procedura, ma con cellule dendritiche preparate secondo la metodologia classica (GM-CSF e IL-4). L'analisi isotipica degli anticorpi ha dimostrato una polarizzazione della risposta verso il tipo Th-1. Nel complesso, i risultati suggeriscono che IFN di tipo I è in grado di indurre in tre giorni la maturazione di monociti in cellule dendritiche altamente efficaci nella capacità di generare risposte immuni.

- **Strategie vaccinali preventive e terapeutiche contro l'AIDS nel modello di *Macaca fascicularis***

  Responsabile scientifico
  Barbara Ensoli (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono state completate:
  - la vaccinazione con proteina o DNA di HIV-Tat. Nove delle dodici scimmie vaccinate sono risultate protette dopo challenge;
  - la fase di immunizzazione di due nuovi protocolli di vaccinazione: proteina Tat per via intradermica, e DNA di Tat wild-type o mutato in cys22 o il vettore pCV contenente sequenze CpG non metilate o metilate per via intramuscolare;
  - la vaccinazione intramuscolare con DNA di HIV-Tat da solo o con SIV-Gag e HIV-Env;
  - la vaccinazione con vettori virali (MVA) o combinazioni di vettori plasmidici e virali esprimenti geni regolatori e strutturali di SIV;
  - la vaccinazione con virus attenuato (SIV/C8);
  - la vaccinazione con Tat e adiuvanti mucosali (LT);
  - la preparazione di vettori adenovirali esprimenti Gag, Env, e Tat per vaccinazione mucosale;
  - la generazione di cellule dendritiche per scopi vaccinali;
  - la preparazione e caratterizzazione funzionale di un vettore erpetico apatogeno contenente il gene Tat di HIV;
  - la preparazione di nanoparticelle;
  - la preparazione e immunogenicità nei topi di vettori contenenti Nef, Gag e Rev.

PROGETTO DI RICERCA DI LOTTA ALL'HIV/AIDS IN UGANDA

Responsabile scientifico
Silvia Declich (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto, avviato dal 1993, consiste in un sito italiano per la ricerca epidemiologica, virologica e immunologica dell'infezione da HIV in Uganda, paese ad alta incidenza per l'HIV, e si avvale anche di

una componente di sanità pubblica, sostenuta da un finanziamento del Ministero degli Esteri, che ha reso l'iniziativa unica nel suo genere.
L'attività condotta nel 2000 ha prodotto risultati significativi nei vari settori di azione. La fase di *HIV vaccine preparedness* è continuata nel 2000 con:

- uno stage di due ricercatori ugandesi presso l'Istituto;
- la stesura di protocolli per studi epidemiologici diretti alla identificazione di coorti appropriate per una sperimentazione vaccinale;
- la prosecuzione degli studi di prevalenza in vari gruppi di popolazione;
- il rafforzamento del sistema di sorveglianza sentinella tra le donne che accedono al Servizio prenatale dell'Ospedale Lacor (riconoscimento ufficiale del sito, ampliamento della sorveglianza a zone rurali del Distretto di Gulu, stima della prevalenza dell'HIV nella popolazione generale);
- studi preparatori a carattere virologico e immunologico.

Sul tema di una possibile associazione tra HIV e malaria, che recentemente ha assunto grande interesse internazionale, è stato condotto uno studio caso-controllo che sostiene una interazione tra le due infezioni.

Una particolare enfasi è stata posta negli studi di valutazione, in particolare sono stati condotti:

- uno studio per la valutazione degli interventi preventivi (educazione sanitaria e *voluntary counselling and testing*) realizzati tra gli studenti;
- uno studio per valutare gli effetti collaterali dei farmaci anti-TB in soggetti HIV;
- l'avvio, presso l'Ospedale Lacor (uno dei cinque siti selezionati dal Ministero della Sanità), di un intervento pilota per la prevenzione della trasmissione verticale al fine di verificare l'efficacia e la fattibilità di un intervento globale per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, inserito in un servizio prenatale ospedaliero.

TRASMISSIONE MATERNO-FETALE E ALTRI STUDI CLINICI SULL'INFEZIONE DA HIV - STUDIO PETRA

Responsabile scientifico
Marina Giuliano (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
Nel corso del 2000 sono state ultimate le attività relative allo studio PETRA, uno studio clinico, multicentrico, randomizzato per la valutazione di tre regimi terapeutici per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV. È stata effettuata la verifica di tutte le informazioni cliniche e di laboratorio per permettere l'analisi dei dati. I dati sono stati presentati nel corso della XIII International AIDS Conference di Durban, Sudafrica, 9-14 luglio 2000. Sono state effettuate due riunioni del Trial Management Committee dello studio per la discussione dei dati.
Sono iniziate le attività per la realizzazione di un nuovo studio per la valutazione della profilassi postnatale per la prevenzione della trasmissione verticale durante il periodo dell'allattamento nei Paesi in via di sviluppo. È stato finalizzato il protocollo per questo nuovo studio che è stato denominato SIMBA *(Stopping Infection from Mother-to-child via Breastfeeding in Africa)*.

PROGETTI DI INTERVENTO PER LA LOTTA ALLA DROGA

Si riportano, qui di seguito, alcuni dei progetti afferenti al Programma di ricerca ISS/Presidenza del Consiglio dei Ministri-Dipartimento Affari Sociali, finanziati sul Fondo nazionale di intervento per la lotta alla droga (articolo di spesa 513 "Spese per l'attuazione di programmi e di interventi mirati per la lotta e la prevenzione dell'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope" del bilancio dell'Istituto) di cui al DPR 309 del 9 ottobre 1990 e successive modifiche:

- **Monitoraggio droghe sintetiche e risk assessment: proposta di un riferimento centrale con specifiche competenze di ricerca integrata a supporto delle amministrazioni e del territorio**

  Responsabile scientifico
  Teodora Macchia (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Progetto è parte del Programma di ricerca dell'Istituto sul Fondo Nazionale di intervento per la lotta alla droga. I primi risultati si riconducono a una ricognizione su 25 punti analitici del territorio (tossicologie forensi, PMP, laboratori delle Forze dell'ordine; dogane, unità analitiche presso strutture sanitarie) dalla quale è emerso che solo il 70% del circolanre come ecstasy risponde all'atteso con uno o più principi attivi e che il LOGO non è più identificativo di una sola sostanza o relativa purezza. Altro dato acquisito è che non poche compresse risultano contraffatte. Si pone di conseguenza ancora più pressante la necessità di un monitoraggio del territorio. A tale riguardo sono stati identificati gli impedimenti normativo-procedurali attualmente in atto. La problematica e il progetto rientrano nell'accordo europeo "Joint Action sulle droghe sintetiche", siglato anche dall'Italia, che è il fulcro dell'attività Early Warning System sostenuto dall'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (EMCDDA) di Lisbona. Il Punto Focale Italiano (presso il Dipartimento degli Affari Sociali della Presidenza del Consiglio dei Ministri), riferimento italiano dell'EMCDDA, ha affidato il coordinamento nazionale della Joint Action sulle droghe sintetiche alla responsabile del presente Progetto.

- **Progetto nazionale per la formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso di sostanze psicotrope tra i giovani**

  Responsabile scientifico
  Teodora Macchia (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto, che è parte del Programma di ricerca ISS sul Fondo Nazionale di intervento per la lotta alla droga, è stato richiesto all'Istituto a seguito della realizzazione di un Protocollo di intesa tra Governo e SILB per la costruzione di interventi mirati alla salute e alla sicurezza.
  Sono stati realizzati due incontri di studio sulle diverse realtà territoriali.

- **Realizzazione di un sistema pilota di monitoraggio analitico e osservazionale sulle droghe sintetiche, le loro caratteristiche, le modalità di consumo, l'impatto sui servizi sanitari e sociali, le conseguenze sulla salute e sulla sicurezza**

  Responsabile scientifico
  Teodora Macchia (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto di ricerca, finanziato sul Fondo Nazionale di lotta alla droga. Nel corso del 2000 sono stati affrontati molteplici aspetti sanitari, sociali, di ricerca e intervento nel campo delle droghe sintetiche. Tra le attività svolte: messa a punto e utilizzo di modelli in uno studio pilota sulla rilevazione clinica dei casi afferenti a Ser.T di nove regioni (dati raccolti in fase di elaborazione finale); realizzazione di uno studio pilota in quattro regioni sui disturbi sessuali come cofattori di rischio della tossicodipendenza (su 228 soggetti studiati, la prevalenza dei disturbi considerati è stata del 25% contro il 2,1% della popolazione generale); avvio di studi nelle principali discoteche del territorio nazionale.

PROGETTI EFFETTUATI SU BASE DI CONVENZIONE

Larga parte della ricerca condotta in Istituto si svolge in cooperazione con enti nazionali e internazionali aventi analoghi fini (ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 519/1973). Tale attività si concretizza nello sviluppo di progetti svolti con tali enti su base di convenzione, approvati e finanziati nel 2000 o in anni precedenti e rifinanziati negli anni successivi.

Di ciascun progetto si riportano le linee di ricerca di cui siano responsabili ricercatori dell'Istituto, corredate da una sintesi, ove disponibile, dell'attività svolta nell'anno di riferimento, sia per i progetti operativi anteriormente al 2000 che per quelli in fase di avvio nel 2000.

Per alcuni progetti approvati nel 2000, ma non attivati, non è stata riportata alcuna sintesi.

AMMINISTRAZIONI CENTRALI

Ministero degli Affari Esteri

- **Appoggio al programma nazionale di lotta all'AIDS in Uganda**

  Responsabile scientifico
  Donato Greco e Silvia Declich (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il programma di intervento di sanità pubblica, che dall'ospedale Lacor si è esteso al distretto di Gulu e ad altri distretti del Nord Uganda, ha condotto le attività in tre direzioni principali:
  - il rafforzamento dei servizi per la diagnosi dell'HIV/MST, per la gestione clinica dei pazienti HIV e con MST e per la loro assistenza nella comunità;
  - gli interventi preventivi con attività di informazione, mobilitazione e educazione sanitaria sull'HIV/MST per i pazienti dell'ospedale, per gli studenti e gli insegnanti delle scuole del distretto di Gulu, e per altri gruppi di popolazione; la promozione del Voluntary Counselling and Testing (VCT); il supporto alla diagnosi e cura delle MST; la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV.
  - il monitoraggio delle infezioni da HIV nel distretto di Gulu e in altri distretti del Nord Uganda (sistemi informativi, sorveglianza sentinella e notifica).

  Infine, si è posta particolare attenzione alle attività di formazione del personale sia con la partecipazione a corsi, seminari e convegni, che con la formazione in servizio, che infine con l'accesso all'informazione biomedica internazionale.

- **Centro di Formazione Internazionale di Management Sanitario (International Course for Health Management - ICHM)**

  Responsabile scientifico
  Giuliano D'Agnolo (Laboratorio di Biologia Cellulare)

  Responsabile esecutivo
  Ranieri Guerra (Segreteria per le Attività Culturali)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sin dal 1986, su raccomandazione del Gruppo Consultivo Sanitario e su analogo stimolo proveniente dalla World Health Organization, l'allora Dipartimento per la Cooperazione allo Sviluppo indicò a livello prioritario la creazione in Italia di un polo tecnico-scientifico di livello internazionale ad orientamento sanitario pubblico che, coerentemente con il cotevole e sempre crescente impegno finanziario, umano e tecnico della cooperazione italiana nell'ambito specifico, potesse attuare e condurre attività di ricerca e formazione avanzate. In tal senso, la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo affidò all'Istituto Superiore di Sanità il mandato per la costituzione di un

Corso Internazionale per Managers di Sanità Pubblica a livello di distretto nei Paesi in Via di Sviluppo (PVS).
Nell'anno 2000 il corso è stato ridenominato come Master Internazionale per il Management dei Servizi Sanitari includendo tra i partecipanti professionisti che provengono dai PVS, da Paesi Emergenti (Cina, Viet-Nam) e in via di transizione (Paesi dell'Est Europeo), nonché dai professionisti italiani della cooperazione tecnica.
L'attività consiste nella costruzione di un percorso formativo ampio e differenziabile, basato su moduli didattici fruibili parzialmente in aula e parzialmente a distanza, organizzato sull'uso sperimentale di metodologie e tecnologie disponibili in ambiti non sanitari o in collaudo in sede di servizio sanitario nazionale italiano a cura dell'ISS.
Il Centro si articola, oltre al Corso Master, su due ulteriori componenti fondamentali: la ricerca applicata in loco e la collaborazione tecnico-scientifica con entità di formazione in sanità pubblica e gestione dei servizi sanitari.
La durata dell'iniziativa è stata di 12 mesi a partire dal perfezionamento amministrativo della convenzione, anche se l'ISS ne prevede la gestione per un arco temporale più lungo a valere sulle proprie risorse interne, per garantire la completa fruibilità a distanza dei moduli didattici prodotti.

- **Programma di supporto tecnico-scientifico alla funzione di shepherdship della sanità pubblica nell'ambito del processo di pace arabo-israeliano**

  Responsabile scientifico
  Giuseppe Benagiano (già Direttore Istituto Superiore di Sanità)

  Responsabile tecnico
  Ranieri Guerra (Segreteria per le Attività Culturali)

  Sintesi dell'attività svolta
  La durata dell'iniziativa, inizialmente prevista per due anni e avviata nel 1997, è stata prorogata, soprattutto a casa delle condizioni locali di interruzione episodica delle attività oggetto del sostegno tecnico-scientifico, fino alla fine dell'anno 2000.
  Sono stati realizzati seminari e riunioni tecniche sia in loco che in Italia ed è stato redatto un testo in fase di stampa che riassume e analizza l'intera storia della collaborazione italo-palestinese in ambito sanitario. È stato inoltre approntato il materiale per la pubblicazione elettronica su supporto ottico di tutta la documentazione settoriale normativa e tecnica per cui l'ISS ha fornito il proprio contributo all'autorità nazionale palestinese. Si è infine fornita consulenza alla costruzione del sito web del sector working group in sanità pubblica, che riassume le attività delle cooperazioni sanitarie internazionali, della Banca Mondiale e delle agenzie internazionali specializzate. Il costo complessivo dell'iniziativa era quantificato in lire 528.000.000, totalmente a carico della DGCS del Ministero degli Affari Esteri.

Ministero dell'Ambiente e Tutela del Territorio

- **Aspetti igienico-sanitari dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane**

  Responsabile scientifico
  Angelo Carere (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  Il progetto si articola nei seguenti sottoprogetti:

  - **Valutazione dei livelli di esposizione a microinquinanti ad alta rilevanza tossicologica nelle aree urbane: studio-pilota per la individuazione delle proprietà e definizione dell'approccio metodologico**
    Responsabile scientifico
    Alessandro di Domenico (Laboratorio di Tossicologia comparata ed Ecotossicologia)

  - **Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico nelle aree urbane**
    Responsabile scientifico
    Riccardo Crebelli (Laboratorio di Tossicologia comparata ed Ecotossicologia)

– **Caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni da carburanti alternativi per il trasporto pubblico nelle aree urbane**
Responsabile scientifico
Luigi Turrio Baldassarri (Laboratorio di Tossicologia comparata ed Ecotossicologia)

Sintesi dell'attività svolta
Nell'anno 2000, a circa un anno dalla sua conclusione, il Progetto, articolato in tre Sottoprogetti, ha portato avanti le ricerche previste nel programma. In particolare, nell'ambito del primo Sottoprogetto sono proseguiti gli studi di monitoraggio del particolato (PM10 e PM2,5) "indoor" e "outdoor" e di metalli pesanti selezionati. Sono proseguiti gli studi relativi a microinquinanti tossici (IPA, PCB, PCDD e PCDF) in un sito aereo urbano e in uno "di fondo", gli studi di monitoraggio del benzene e del butadiene, gli studi sull'ozono e sui fotoinquinanti, compresi studi sul rischio neurocomportamentale e gli studi sul radon negli ambienti chiusi.
Nell'ambito del secondo Sottottoprogetto sono proseguiti gli studi epidemiologici su gruppi di popolazione con alti livelli di esposizione ad inquinanti atmosferici; tali studi riguardavano la valutazione del rischio di tumori e di malattie neurologiche in una coorte di benzinai e gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità cardiaca e respiratoria in individui suscettibili. Sono altresì proseguite le indagini di biomonitoraggio dei vigili urbani di Roma, con la valutazione di indicatori di esposizione e di effetti biologici precoci. Sempre nell'ambito di questo Sottoprogetto è proseguita anche l'indagine relativa alla valutazione di parametri allergologici sui vigili urbani. Nell'ambito del terzo Sottoprogetto sono infine avanzate le ricerche relative alla caratterizzazione delle emissioni del motore a metano in confronto con il gasolio e quelle relative alla caratterizzazione delle emissioni da metilesteri e oli vegetali.

- **Implicazioni igienico-sanitarie nella gestione dei rifiuti**
Responsabile scientifico
Loredana Musmeci (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
Durante una prima fase è stata creata una banca dati delle risultanze analitiche chimico-fisiche e microbiologiche inerenti il monitoraggio di impianti di discariche per Rifiuti Solidi Urbani (RSU) e Rifiuti Pericolosi ubicati su tutto il territorio nazionale. Tale archivio informatico ha consentito una elaborazione statistica e grafica che ha portato all'identificazione di bioindicatori significativi da utilizzare come traccianti di contaminazione ambientale. È stata redatta la rassegna bibliografica "Ricognizione sui dati a carattere tossicologico, epidemiologico e di rischio occupazionale per gli addetti alle operazioni di raccolta, selezione e riciclaggio di RSU". Sono state sviluppate e messe a punto metodiche riguardo la caratterizzazione microbiologica di aerosol e percolati provenienti da discariche di RSU. A tale scopo è stato caratterizzato, sia quantitativamente che qualitativamente, il percolato e il bioaerosol emessi da discariche costruite in scala di laboratorio per specifiche frazioni differenziate di RSU. È stato avviato anche uno studio sulla caratterizzazione microbiologica del bioaerosol emesso da contenitori per la raccolta di flussi differenziati di rifiuti municipali.

- **Indagine microbiologica su reflui di origine domestica (depurati e non) per valutazioni di efficienza di trattamento negli impianti di depurazione e valutazioni dell'influenza, su corpi idrici recettori, di contaminanti biologici, tra cui i virus enterici**
Responsabile scientifico
Francesca Anna Aulicino (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
Lo studio, condotto in Lombardia, Sardegna, Campania e Sicilia, ha riguardato la verifica dell'abbattimento microbico in impianti di depurazione di liquami domestici, la verifica dell'efficacia di biocidi come cloro, acido peracetico e raggi ultravioletti. Sono state evidenziate differenze nelle efficienze di rimozione dei gruppi microbici analizzati in funzione delle fasi di trattamento. Il trattamento di sedimentazione secondaria, successivo a quello in vasca di aerazione a fanghi attivi, mostra la maggiore efficacia di abbattimento sui parametri microbiologici analizzati. L'adsorbimento a

materiale particolato e la successiva precipitazione dei microrganismi, che vanno ad arricchire la matrice solida dei liquami, impoverisce molto efficacemente la matrice acquosa da noi analizzata. Il trattamento secondario agisce in maniera differenziale sull'abbattimento dei diversi gruppi microbici. Anche il trattamento terziario (filtrazione) ha efficacia differenziale sui microrganismi.
I risultati del trattamento di disinfezione con acido peracetico sono incoraggianti e paragonabili a quelli ottenuti con i trattamenti convenzionali condotti mediante clorazione.

- **Laguna veneta: scenari di rischio per la salute umana associati alla introduzione e alla presenza di microinquinanti chimici ad alto rischio potenziale tossico**

  Responsabile scientifico
  Alessandro di Domenico (Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nell'ambito del Programma PR-27/IS (e del suo programma integrativo) sono state eseguite elaborazioni di risultati analitici già disponibili da indagini pregresse sulla laguna veneta. Per conseguire una più affidabile valutazione del rischio tossicologico conseguente l'esposizione umana ai tossici in questione, nel 2000 sono proseguiti i campionamenti e le analisi di campioni di biota e sedimento di fondo, mentre si è conclusa la campagna inerente la raccolta di reperti di latte materno. Attualmente, diverse attività di rilevamento analitico risultano ultimate e i relativi risultati sono in attesa di valutazione. Un'indagine *ad hoc* per la verifica dei fenomeni di bioaccumulo in bivalvi lagunari e della relativa chemiobiocinetica di clearance è in corso d'esecuzione, disponendo al momento solo di dati preliminari.

- **Modello animale di rischio neurocomportamentale in seguito a esposizione ontogenetica a inquinanti ambientali gassosi**

  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nella sua fase conclusiva, sono proseguite le ricerche sull'esposizione cronica a dosi di ozono simili a quelle riscontrate in area urbana e periurbana, utilizzando un modello animale messo a punto dal nostro gruppo già alcuni anni orsono. Tali ricerche sono mirate a evidenziare fasi di particolare vulnerabilità ontogenetica che possano produrre danni neurotossici rivelati da alterazioni comportamentali. Nel corso del 2000 sono stati separati gli effetti a breve da quelli a lungo termine, che si ripercuotono sulla strutturazione adulta del comportamento. Utilizzando dosi fino a 0,6 ppm, sono state evidenziate alterazioni in alcuni test di apprendimento (labirinto acquatico di Morris ed evitamento attivo) e in elementi critici del comportamento esplorativo. Inoltre, sono stati condotti alcuni studi comparativi sui determinanti genetici e temporali legati all'esposizione a pesticidi.

- **Mortalità degli addetti alla produzione di manufatti in plastica esposti a radiofrequenze generate da termosaldatrici**

  Responsabile scientifico
  Pietro Comba (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Il problema ambientale e sanitario posto dalla presenza dei prodotti di degradazione dei fitofarmaci nelle acque sotterranee**

  Responsabile scientifico
  Enzo Funari (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'analisi dei dati relativi a 54 metaboliti ha permesso di individuare 18 di essi con caratteristiche chimico fisiche di contaminanti delle acque sotterranee.
  Dagli studi di laboratorio relativi a 30 metaboliti, i seguenti composti hanno mostrato elevati potenziali di lisciviazione (combinazione di persistenza e mobilità): aldicarb solfossido, aldicarb solfone, carbofuran (dal benfuracarb), 3-chetocarbofuran, desetilatrazina (DEA), deisopropilatrazina (DIA),

desetilterbutila-zina (DET), monuron (dal diuron), 1-(4-clorofenil)urea (CPU), 1-(3,4-diclorofenil)-3-metilurea (DCPMU), 2,6-acido diclorobenzoico, endosulfan solfato.
Coerenti con i risultati degli studi di laboratorio sono stati quelli di campo, ottenuti su triazine e feniluree nei percolati esaminati. I metaboliti delle cloroacetanilidi non sono mai stati riscontrati nei percolati, anche in questo caso in modo coerente ai risultati di laboratorio.
Una preliminare analisi chimica delle acque sotterranee ha permesso di evidenziare una presenza piuttosto diffusa dei metaboliti delle triazine e dei composti parentali.
L'identificazione degli altri metaboliti nelle acque sotterranee appare alquanto complessa e richiede indagini mirate.

- **Studi di epidemiologia analitica nelle aree ad elevato rischio di crisi ambientale**

  Responsabile scientifico
  Pietro Comba (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Valutazione dei parametri allergologici su gruppi di popolazione con alti livelli di esposizione ad inquinanti atmosferici**

  Responsabile scientifico
  Carlo Pini (Laboratorio di Immunologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  La linea di ricerca prevede la realizzazione di una indagine per acquisire una serie di informazioni dal punto di vista allergologico su soggetti esposti professionalmente ad inquinanti atmosferici.
  Sono state completate le visite specialistiche allergologiche, con somministrazione di questionario anamnestico ed esecuzione dei test di cutireazione (Skin Prick Test, SPT) su un totale di 196 vigili, ripartiti nei gruppi selezionati in base alla mansione (viabilisti addetti al controllo del traffico o amministrativi) e al Gruppo circoscrizionale di appartenenza, operante in zone ad alto e medio-basso traffico veicolare.
  L'esito degli SPT ha confermato una prevalenza di sensibilizzazione allergica del 67,0%. Nei parametri allergologici non si riscontrano differenze significative fra i tre gruppi; particolarmente interessanti in questo senso sono i dati sulla presenza di sintomatologia allergica (raffreddore/rinite, asma) prima e dopo l'assunzione. Sui prelievi di sangue è stata completata la determinazione quantitativa delle IgE totali con risultati sostanzialmente concordanti con quelli delle cutireazioni.

Ministero dei Lavori Pubblici

- **Alcol, sostanze d'abuso e sicurezza stradale**

  Responsabile scientifico
  Teodora Macchia (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono state allestite le procedure per la selezione dei casi e per la raccolta - stoccaggio dei campioni biologici, sono state selezionate e messe punto le metodiche per l'accertamento della presenza di sostanze psicotrope nei campioni biologici (tradizionali e non tradizionali) di soggetti incorsi in incidenti stradali con esito letale (casi studiati nei due obitori comunali) e non letale (casi studiati presso i pronti soccorso).
  I limiti legati alla privacy e dettati dalla magistratura hanno richiesto specifiche ricerche mirate alla praticabilità e fattibilità dei prelievi nei diversi ambiti.
  Alcuni problemi permangono e rappresentano un ostacolo per la conoscenza sulla prevalenza d'uso e dei rischi associati: si pensi all'impossibilità, con la attuale normativa, di effettuare alcolemie casuali.
  La procedura studiata e validata ci ha consentito di procedere nella ricerca. Sono state avviate le indagini biochimico-tossicologiche in soggetti deceduti.

- CASCO2000

  Responsabile scientifico
  Franco Taggi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto ha consentito una valutazione dell'efficacia della Legge 7/12/99 n. 472, che ha generalizzato l'uso del casco. Allo scopo sono stati effettuati un monitoraggio dell'uso del casco prima e dopo l'entrata in vigore della legge (30 marzo 2000) e una sorveglianza presso i pronti soccorso.

- DATIS

  Responsabile scientifico
  Franco Taggi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto verte in particolare sull'acquisizione di dati epidemiologici utili nella quantificazione dell'incidentalità stradale. I principali obiettivi del progetto sono:
  - miglioramento della qualità delle schede di morte;
  - utilizzazione dell'informazione contenuta nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO);
  - sorveglianza dei pronti soccorso per i soggetti ricoverati (nonché delle prestazioni non seguite da ricovero);
  - sorveglianza dei centri di riabilitazione per trauma cranico e trauma spinale;
  - sorveglianza dei traumi di particolare interesse (es. traumi del maxillo-facciale);
  - sorveglianza, in relazione alla guida, dell'uso di alcol e sostanze e di altri comportamenti a rischio, con particolare riferimento ai giovani;
  - sorveglianza dell'uso dei dispositivi di sicurezza (sistema ULISSE).

Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale

- **Aborto spontaneo ed esposizioni materne a fattori di rischio di tipo occupazionale**

  Responsabile scientifico
  Laura Settimi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

- **Effetti sulla salute dell'esposizione ad antiparassitari**

  Responsabile scientifico
  Laura Settimi (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Ministero per le Politiche Agricole e Forestali

- **Monitoraggio del tenore in ocratossina a di vini del commercio italiano ed estero**

  Responsabile scientifico
  Paolo Aureli (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto ha avuto come obiettivo la valutazione dello stato di contaminazione da ocratossina A in campioni di vino nazionale ed estero.
  Circa l'individuazione di questa tipologia di prodotto come uno dei possibili nuovi contributori alla esposizione da ocratossina A, l'indagine ha interessato un numero di campioni pari a 500, rappresentativi della realtà produttiva nazionale ed estera.
  Per la determinazione della ocratossina A nei campioni di vino, si è reso necessario mettere a punto una metodologia per HPLC completamente automatizzata in modo da svolgere lo studio in tempi più ristretti e nel pieno rispetto dei parametri statistici necessari per garantire la validazione in house del metodo usato.

Ministero della Sanità

- **Progetto integrato di prevenzione dell'alcoldipendenza. Identificazione precoce, intervento breve e valutazione di efficacia delle strategie di intervento preventivo in primary health care finalizzato alla riduzione del rischio socio-sanitario da alcol nella popolazione**

  Responsabile scientifico
  Emanuele Scafato (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il presente progetto fornisce l'opportunità di sviluppare una strategia integrata per la prevenzione dell'alcoldipendenza basata sull'evidenza scientifica e finalizzata alla riduzione del rischio e del danno sociale e sanitario da alcol nella popolazione.
  L'azione coordinata consente di attivare in Italia un intervento ad elevata valenza sociale e sanitaria articolato nelle sue attività chiave: formazione degli operatori sanitari, identificazione precoce del rischio, intervento preventivo e valutazione dell'efficacia dell'intervento.
  Il modello, sperimentato per convenienza organizzativa e gestionale attraverso la rete costituita delle strutture sanitarie territoriali esistenti, potrà essere utilizzato in futuro anche attraverso la rete delle strutture di assistenza sociale territoriali essendo basato su attività di counselling comuni a quelle degli operatori socio-sanitari. I destinatari delle attività del progetto sono tutti gli individui appartenenti alla popolazione generale. In virtù della estrema flessibilità è inoltre possibile sin da ora prevedere una sua applicazione in target di popolazione selezionata e/o sensibile quale quello giovanile.

- **Programma speciale di ricerca in farmacoepidemiologia**

  Responsabile scientifico
  Roberto Raschetti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel corso del 2000 sono state avviate tutte le attività relative alle aree previste dal programma. È in corso l'analisi della prevalenza delle complicanze macroangiopatiche nella coorte dei pazienti diabetici di tipo 2 (Studio DAI). Complessivamente hanno aderito allo studio 201 servizi di diabetologia, distribuiti in tutte le regioni. Sono stati arruolati 24.094 pazienti diabetici e dopo le procedure di verifica della correttezza dei dati, sono stati inclusi nell'analisi 19.570 pazienti.
  È stata avviata l'indagine multicentrica sul profilo d'uso della Ribavirina (studio IMPROVE) con il coinvolgimento, a dicembre 2000, di 440 ospedali distribuiti in tutte le regioni italiane.
  Per quanto riguarda il progetto CRONOS (Valutazione dell'assistenza e del trattamento della malattia di Alzheimer) i primi mesi sono stati dedicati a una campagna di informazione con l'obiettivo di ottenere una maggiore attenzione nei riguardi del problema e un maggiore coinvolgimento dei medici di medicina generale. Circa 470 unità di valutazione sono già operative su tutto il territorio nazionale.

- **Standardizzazione di metodologie di rilevamento e attuazione di una indagine conoscitiva relativa alla diffusione di prodotti transgenici impiegati in alimentazione umana e animale**

  Responsabile scientifico
  Marina Miraglia (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto, eseguito per incarico del Ministero della Sanità, ha riguardato il monitoraggio del flusso di importazione degli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) e dei loro derivati sul territorio nazionale. Le funzioni di coordinamento del monitoraggio stesso sono state effettuate tramite le seguenti attività:
  - individuazione delle strutture operanti nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, con l'esperienza e la strumentazione necessarie allo svolgimento delle analisi per l'esecuzione del monitoraggio oggetto del programma;
  - effettuazione di un circuito interlaboratorio per la verifica della assicurazione di qualità del dato analitico prodotto dai laboratori interessati allo svolgimento delle analisi. Al circuito interlaboratorio, che ha riguardato campioni di farine di mais e soia, hanno partecipato otto

laboratori. La metodica impiegata è stata effettuata tramite l'individuazione delle sequenze di regolazione del terminatore nos e del promotore 35S mediante tecnica PCR. Lo studio ha avuto come obiettivo la valutazione della efficienza dei laboratori incaricati alla esecuzione delle analisi;

– individuazione di piani di campionamento idonei al prelievo dei campioni per l'analisi di OGM. L'individuazione di tali piani di campionamento *ad hoc* si è resa necessaria in considerazione della distribuzione eterogenea degli OGM nelle grosse partite di importazione.

- **Studio del profilo di mortalità del personale aereonavigante dell'aviazione civile italiana, in relazione ad esposizione a radiazione cosmica ionizzante**

  Responsabile scientifico
  Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto, membro del corrispondente progetto Europeo, mira a studiare il possibile effetto cancerogeno della esposizione a radiazione cosmica ionizzante assorbito dal personale navigante durante l'attività di volo. La coorte in studio è costituita da tutto il personale navigante dell'Alitalia ed ex ATI, in servizio dal 1965 al 1996 (10000 tra piloti, tecnici, assistenti). Per la coorte è stato accertato lo stato in vita e la eventuale causa di decesso. L'attività principale nel 2000 è stata rivolta al controllo e alla preparazione per il progetto Europeo della grande mole di dati rilevati, nonché allo sviluppo e all'applicazione dei necessari metodi di stima della dose di radiazione assorbita su ciascun volo in relazione al velivolo, alla rotta, alla quota di navigazione, al giorno, mese e anno del volo. Sono in corso ricerche presso il centro NASA di Langley, VA, per collaborare alla messa a punto di metodi molto sofisticati di valutazione della dose biologica equivalente in relazione alla composizione (gamma, protoni, neutroni) della radiazione cosmica. È stato pianificato e avviato uno studio sulla salute delle assistenti di volo in relazione ad aspetti riproduttivi e di patologie legate allo stress.

ENTI E ISTITUZIONI

Agenzia Spaziale Italiana

- **Alterazioni nell'ambiente gravitazionale: effetti sullo sviluppo neurocomportamentale in roditori**

  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono proseguite nel 2000 le ricerche sulle risposte neurocomportamentali in seguito ad esposizione a campi ipergravitazionali di lieve entità. Sono stati messi a punto un test per la valutazione della motion sickness (mediante assunzione di caulino) e alcune griglie etologiche per la valutazione dei cambiamenti comportamentali di breve, media e lunga durata. Sono stati inoltre valutati i livelli di fattori di crescita (NGF e BDNF) in varie aree del sistema nervoso centrale in roditori esposti a ipergravità. Tali studi sono mirati a ottimizzare le condizioni di sopravvivenza e benessere per soggetti animali nell'ambito delle attività della International Space Station e rientrano negli accordi di collaborazione Italia-USA nel settore della biomedicina spaziale.

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro

- **Ciclo cellulare, controllo dell'apoptosi e del differenziamento**

  Responsabile scientifico
  Marco Crescenzi (Laboratorio Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  È in corso un'indagine collaborativa sul ruolo dei fattori trascrizionali NFY nel differenziamento muscolare. Appare chiaro che le proteine NFY sono in grado di potenziare tale differenziamento,

presumibilmente tramite interazione con i fattori della famiglia di MEF2. Lo studio del ruolo della proteina del retinoblastoma nel mantenimento dello stato postmitotico delle cellule terminalmente differenziate ha mostrato che essa non è indispensabile, contrariamente a quanto generalmente ritenuto. È stato messo in evidenza un loop autoregolatore formato dalla ciclina E e dai prodotti della famiglia di E2F. Questi ultimi stabilizzano la ciclina E prevenendone l'ubiquitinazione e contribuendo alla loro stessa attivazione per tramite della fosforilazione di pRb mediata da ciclina E (6,7,10,11).

- **HOXB7: a link between development and cancer throughout neo-angiogenesis and cell proliferation**

Responsabile scientifico
Alessandra Carè (Laboratorio di Ematologia ed Oncologia)

Sintesi dell'attività svolta
Sulla base dei dati da noi ottenuti in precedenza (attivazione del fattore di crescita "basic fibroblast growth factor" da parte dell'omeogene HOXB7 in cellule tumorali e correlazione diretta tra tale attivazione e proliferazione/progressione neoplastica) gli studi sono proseguiti allo scopo di individuare altri geni regolati da HOXB7 nel microambiente tumorale. Abbiamo quindi confrontato la linea di carcinoma della mammella SkBr3, negativa sia per HOXB7 che per bFGF, con la stessa linea trasdotta con HOXB7.
Studi di espressione per fattori di crescita e di invasività e corrispondenti recettori hanno messo in evidenza un aumento di espressione dei fattori e una parallela diminuzione dei recettori. La nostra ipotesi è che in questo modo la cellula tumorale eviti strategicamente qualsiasi forma di autocrinia e favorisca invece la secrezione di questi fattori a favore dei recettori presenti sulle cellule endoteliali. In esperimenti di co-cultura di cellule tumorali e cellule endoteliali effettuati *in vitro* in una matrice tridimensionale è stato infatti osservato un notevole aumento sia nel numero che nella stabilità dei nuovi vasi in presenza di HOXB7 e dei fattori da esso indotti. Tale dato è sostenuto anche dai risultati ottenuti *in vivo* in un modello di topi nudi. Per concludere, HOXB7 sembra rappresentare un fattore chiave nell'angiogenesi tumorale, nonché un possibile bersaglio per una forma di terapia genica.
Parallelamente è stato concluso il clonaggio e l'analisi del promotore umano di HOXB7 individuando una serie di fattori transattivanti, quali Sp1, NFY, USF1, attraverso i quali esso stesso viene modulato.

- **Establishing a pre-clinical *in vivo* model of immunotherapy in SCID mice**

Responsabile scientifico
Stefano Fais (Laboratorio di Immunologia)

Sintesi dell'attività svolta
Ci si è occupati della messa a punto di modelli xenochimerici uomo/topo SCID per la verifica *in vivo* di nuovi approcci di immunoterapia adottiva nei confronti di tumori umani. In topi SCID inoculati con melanomi umani è stata verificata l'importanza della reazione granulocitaria murina nel limitare l'attecchimento di cellule umane.
Nella seconda fase è in corso la verifica dell'efficacia dei vari trattamenti nell'inibire la crescita tumorale. I risultati preliminari hanno mostrato un significativo effetto della terapia a base di cloni T antigene-specifci che dipende dalla relativa espressione dell'antigene verso cui i CTL sono diretti. Inoltre, sia le cellule T gd che le cellule NK hanno mostrato notevole efficacia in schemi di terapia della durata superiore a due mesi. Le cellule immuni umane hanno mostrato diversi tempi di permanenza nello SCID e soprattutto nel tumore. In particolare le cellule NK hanno mostrato una maggiore durata di attecchimento rispetto ai linfociti.

- **IFN as T cell adjuvant and tumor suppressor gene: studies on the mechanisms and definition of new antitumor therapies**

Responsabile scientifico
Filippo Belardelli (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
È stata studiata l'efficacia antitumorale di IFN-α in diversi modelli tumorali *in vitro* e *in vivo*.
I risultati più significativi indicano che:

- un singolo inoculo di adenovirus esprimenti IFN-α in topi DBA/2 immunocompetenti trapiantati sottocute o intravena con cellule leucemiche di Friend (FLC), metastatiche e resistenti *in vitro* ad IFN di tipo I, causava una marcata risposta antitumorale che non si osservava in topi inoculati con adenovirus di controllo; al contrario, un effetto terapeutico comparabile richiedeva somministrazioni ripetute di alte dosi della citochina. Tali risultati suggeriscono che la terapia genica con IFN-α mediata da adenovirus può rappresentare una potenziale alternativa all'uso clinico convenzionale di questa citochina, che richiede generalmente iniezioni multiple di dosi elevate di IFN per periodi di tempo prolungati;
- cellule leucemiche K562 transfettate con IFN-α mostrano una mancanza di espressione del gene anti apoptotico Bfl-1, al contrario della linea non transfettata che la rende più suscettibile a stimoli apoptotici;
- cellule leucemiche ESKOL producenti IFN-α mostrano una aumentata suscettibilità all'apoptosi indotta da anticorpi anti-FAS;
- nelle cellule K562 e ESKOL IFN-α modula geni coinvolti nei segnali di regolazione dell'apoptosi e del differenziamento, come verificato attraverso la tecnologia del "DNA-microarray".

- **The role of human dna mismatch repair in DNA damage recognition and in tumor avoidance**

  Responsabile scientifico
  Margherita Bignami (Laboratorio Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'obiettivo del progetto è stato quello di verificare come difetti nei sistemi di riparazione del DNA possano influenzare la risposta alla chemioterapia. Una serie di farmaci chemioterapici (agenti metilanti, cisplatino, mitomicina C, cloroetilnitrosouree) sono stati studiati ed è stato identificato il peso relativo di difetti nella riparazione del DNA e di mutazioni nella proteina p53 nella sensibilità e/o resistenza ai farmaci stessi.
  In particolare è stato dimostrato che:
  - la sensibilità ad agenti chemioterapici appartenenti alla classe degli alchilanti semplici (dacarbazina e procarbazina) dipende in maniera determinante da un mismatch repair attivo. Di conseguenza, tumori con difetti in questa via di riparazione del DNA sono totalmente resistenti a terapie basate su questo tipo di farmaci;
  - tumori con difetti nel mismatch repair mostrano ipersensibilità a farmaci in grado di produrre crosslinks interelica. Evidenze in questo senso sono state ottenute utilizzando sia modelli *in vitro* che *in vivo*. I risultati di questi studi gettano le basi per una terapia che tenga conto delle diverse alterazioni molecolari in geni della riparazione del DNA o in geni che controllano la segnalazione del danno stesso e che modificano la sensibilità/resistenza del tumore stesso ai farmaci.
  - Il completamento del programma di ricerca prevede di studiare:
  - se un difetto nel mismatch repair conferisca un'aumentata suscettiblità alla tumorigenesi indotta da cancerogeni metilanti (studio a lungo termine in topi knockout per il gene del mismatch repair msh2);
  - se un difetto nel mismatch repair presenti in carcinomi dell'endometrio modifichi la prognosi di questo tipo di tumore.

Consiglio Nazionale delle Ricerche

- **Antigeni protettivi di *B. pertussis*: pressione selettiva della vaccinazione nell'insorgenza di varianti alleliche dei relativi geni**

  Responsabile scientifico
  Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo studio ha esaminato la capacità opsonizzante, verso ceppi di *B. pertussis*, di sieri prelevati da bambini vaccinati con vaccini antipertosse acellulari e con vaccini a cellule intere. È stato recentemente proposto

che la comparsa di varianti antigeniche, che riguardano soprattutto l'antigene pertactina (Prn), nei ceppi di *B. pertussis* isolati da casi sia dovuta ad una pressione selettiva in seguito alla vaccinazione. Questa ipotesi ha indotto ad analizzare l'influenza sulla fagocitosi da parte di monociti di ceppi con varianti antigeniche nella sequnza RGD della pertactina. Per lo studio sono stati utilizzati il ceppo vaccinale *B. pertussis* 338, quattro ceppi clinici rappresentativi delle varianti della pertactina rilevate durante il trial clinico italiano sull'efficacia dei vaccini antipertosse acellulari e un ceppo clinico privo di pertactina. I sieri provenienti da bambini vaccinati con i vaccini antipertosse acellulari sono risultati significativamente più opsonizzanti di quelli di bambini vaccinati con il vaccino a cellule intere. I risultati ottenuti con i ceppi di *B. pertussis* che presentano varianti nella sequenza RGD della pertactina erano simili a quelli ottenuti con il ceppo vaccinale 338 e indicano che le differenze nella sequenza della pertactina non influiscono sulla capacità di invadere le cellule fagocitiche. Al contrario l'assenza dell'antigene pertactina sembra aver influenzato negativamente l'abilità del batterio di invadere i monociti umani sottolineando il ruolo che questa proteina svolge nell'adesione alla membrana cellulare. Questi risultati sottolineano come alti titoli anticorpali specifici nei sieri immuni possono promuovere l'attività dei macrofagi contro *B. pertussis*.

- **Associazioni tra patologia gastroenterica, prodotti ittici e balneazione**

Responsabile scientifico
Ida Luzzi (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

Sintesi dell'attività svolta
In relazione agli obiettivi previsti dal progetto che consistevano nel descrivere la frequenza delle gastroenteriti acute nella popolazione abitante sulla costa adriatica e verificare l'ipotesi di associazione tra alcuni fattori di rischio e l'insorgenza di gastroenterite, è stata effettuata una sorveglianza attiva dei casi di gastroenterite nel territorio di Bari e Brindisi.
Un questionario specifico è stato utilizzato per individuare i potenziali fattori di rischio nel contrarre l'infezione, in particolare il consumo di alimenti e le attività di balneazione. La distribuzione dei casi notificati per data di inizio della sintomatologia include un periodo compreso tra l'inizio di agosto 1999 e la fine di dicembre 2000.
I principali fattori di rischio di contrarre gastroenterite sono risultati il consumo di uova (52,0%), di frutti di mare crudi (32,0%) o cotti (16,0%) e di verdura cruda (32,0%). Nei casi di gastroenterite é stata effettuata una indagine microbiologica completa. Un agente eziologico è stato identificato nel 61% dei casi di gastroenterite, in particolare *Salmonella, Clostridium perfringens, Campylobacter* e *Cryptosporidium*. Virus del gruppo Norwalk, la cui epidemiologia nel nostro Paese è ancora sconosciuta, è stato identificato nel 20,8% dei casi e in un episodio epidemico di gastroenterite avvenuto durante il periodo estivo.

- **Caratterizzazione di immunosensori elettrochimici per la determinazione di agenti patogeni negli alimenti e loro applicazione per il controllo della filiera produttiva dei prodotti alimentari**

Responsabile scientifico
Luciana Croci (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta
Sono stati condotti studi per lo sviluppo di saggi ELISA con rivelazione elettrochimica per la determinazione delle salmonelle negli alimenti. Utilizzando anticorpi monoclonali e policlonali anti-*Salmonella*, sono stati ottimizzati e confrontati due saggi ELISA elettrochimici: uno di tipo competitivo, l'altro di tipo "sandwich". L'attività della perossidasi, enzima usato come marcatore, è stata misurata utilizzando il substrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina il cui prodotto di reazione si riduce alla superficie di un elettrodo di carbone vetroso polarizzato ad un potenziale di + 100 mV vs. Ag/AgCl. L'efficacia dei saggi sviluppati è stata verificata utilizzando diversi sierotipi di salmonelle ed è stata valutata l'eventuale interferenza da parte di altri batteri, quali *Klebsiella, Proteus, Citrobacter* e *Yersinia* comunemente presenti negli alimenti. Tali saggi che consistono nell'accoppiare la tecnica immunoenzimatica con un rivelatore elettrochimico e con un sistema a flusso FIA (flow injection analysis) rappresentano il primo step per la realizzazione di un immunosensore in cui la reazione antigene-anticorpo avviene direttamente sulla superficie del trasduttore di segnale elettrochimico.

- **Caratterizzazione delle interferenze elettromagnetiche in laboratorio e in ambito ospedaliero**

  Responsabile scientifico
  Vincenzo Barbaro (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

- **Caratterizzazione molecolare di ceppi di *N. meningitidis* resistenti alla rifampicina**

  Responsabile scientifico
  Paola Mastrantonio (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono stati studiati i primi otto ceppi di Neisseria meningitidis, sierogruppo B e C, isolati in Italia, che risultavano essere resistenti alla rifampicina. Oltre allo studio di mutazioni presenti sul gene *rpo*B, sono state analizzate le sequenze del gene mtr efflux pump. Mutazioni in questo gene sono state correlate nel passato a diminuita sensibiltà a rifampicina in ceppi di *Neisseria gonorrhoeae*. I risultati hanno indicato la presenza di mutazioni nel gene *rpo*B con cambio di due aminoacidi in tutti gli otto ceppi resistenti. La sostituzione Asp542 → Val è stata trovata in quattro degli otto ceppi analizzati ed è descritta per la prima volta in *N. meningitidis* mentre gli altri 4 ceppi presentavano la sostituzione His552 → Tyr già nota in *N. meningitidis*.
  Mutazioni nel gene mtr non sembrano essere coinvolti nella resistenza a rifampicina in *N. meningitidis* in quanto le stesse mutazioni sono state riscontrate sia in ceppi resistenti che in quelli sensibili. Due diversi cluster sono stati identificati, mediante tipizzazione molecolare con PFGE, nei ceppi resistenti senza alcuna correlazione con le specifiche mutazioni riscontrate nel gene *rpo*B.

- **Identificazione nei prodotti ittici di microrganismi associati alle patologie umane**

  Responsabile scientifico
  Luciana Croci (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'indagine sui campioni provenienti dagli allevamenti di molluschi situati presso Ascoli Piceno, ha evidenziato che la maggior parte di questi contenevano un numero basso di *E. coli* e fagi somatici ed erano negativi per presenza dei fagi F+ e B40-8, mentre la presenza di virus enterici, quali enterovirus e HAV, era rinvenuta nel 41,7% dei campioni. Viene quindi evidenziata l'inadeguatezza sia dell'*E. coli* che dei batteriofagi come indicatori di una contaminazione virale.
  Gli isolamenti effettuati da molluschi e acqua di mare hanno evidenziato che i batteri autoctoni per la maggior parte sono costituiti da batteri del genere *Vibrio* (46,86%) e del genere Aeromonas (29,75 %). Tra i *Vibrio* il più frequente era il *V. alginolyticus* (67,95%) e altre specie patogene quali *V. parahaemolyticus* (10%), *V. vulnificus* (10%) e *Ph. damsela* (10,88%).
  I ceppi isolati appartenenti ai generi *Vibrio* and *Aeromonas* risultavano per la maggior parte produttori di tossine, ad eccezione del *V. cholerae* non-O1.
  Gli isolamenti di tali batteri dimostrano come sia facile riscontrare tra la flora autoctona germi con caratteristiche di patogenicità che, una volta accumulati nei molluschi, possono rivestire un importante ruolo nelle patologie umane, soprattutto nelle gastroenteriti di origine sconosciuta.

- **Ruolo dell'ectoenzima CD38 nella trasduzione di segnali. Induzione di citochine regolatorie in condizioni fisiologiche e durante stati infettivi**

  Responsabile scientifico
  Clara Maria Ausiello (Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Tra le sue funzioni pleiotropiche il CD38 umano trasduce segnali di rilevanza biologica, dove le citochine giocano un ruolo chiave. Nel corso degli anni è stato dimostrato che la via CD38 induce in PBMC messaggi specifici per citochine.
  Nel 2000 è stata studiata l'attivazione via CD38 nell'immunità naturale, in particolare nelle cellule NK. È stato dimostrato come in questa popolazione cellulare l'attivazione via CD38 induce rilevanti eventi cellulari, tra cui il rilascio di citochine quali l'IFN-γ e GM-CSF.

È stata individuata la via di attivazione CD38 in linfociti T residenti nella laminia propria intestinale (LPT) ed è stata confrontata con quella dei T circolanti. Anche nel caso delle LPT si ha l'induzione di un vasto spettro di citochine mentre non si ha mobilizzazione del calcio.
L'obiettivo ultimo è quello di capire l'eventuale ruolo del CD38 durante gli stati infettivi ed eventualmente utilizzare la via di attivazione CD38 per indurre una risposta immune protettiva.

- **Sperimentazione di un metodo per la comunicazione del rischio di incidente rilevante in due aree industriali**

  Responsabile scientifico
  Caterina Vollono (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nell'ambito del progetto è stata valutata l'efficacia delle iniziative informative indirizzate alla popolazione generale residente in aree industriali esposte al rischio di incidente rilevante. Allo scopo sono state condotte indagini campionarie, con interviste domiciliari con questionario volto a rilevare:
  - la percezione del rischio di incidente rilevante rispetto ad altri rischi presenti sul territorio;
  - la fiducia negli organismi preposti alla gestione della sicurezza dei cittadini;
  - la fiducia nelle fonti informative sui rischi industriali;
  - l'acquisizione delle conoscenze sul rischio e dei comportamenti sicuri da adottare in caso di emergenza.

  I risultati mettono in luce i limiti del modello informativo adottato nelle realtà di rischio sulla base delle disposizioni della Legge n. 137/1997, evidenziando la necessità di attivare procedure atte a promuovere la partecipazione dei cittadini al processo di gestione di rischi industriali.

- **Test di un modello operativo per la pianificazione dell'emergenza esterna in aree ad alta concentrazione di attività industriali a rischio**

  Responsabile scientifico
  Giovanni Marsili (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  Lo studio ha previsto la verifica sul campo di un modello per la pianificazione dell'emergenza esterna in due aree industriali italiane. Il modello ha verificato la fattibilità di approcci integrati tra pianificazione territoriale, pianificazione dell'emergenza, informazione della popolazione e gestione locale dei rischi industriali. I risultati hanno messo in evidenza che un'efficace gestione richiede:
  - la valutazione degli aspetti tecnici del rischio finalizzati alla previsione, rapidità decisionale e capacità di raccogliere, gestire ed elaborare informazioni;
  - l'importanza della qualità e affidabilità degli strumenti di gestione della pianificazione dell'emergenza.

ENEL

- **Progetto VELE (Valorizzazione Ecologica delle Linee Elettriche)**

  Responsabile scientifico
  Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

  Sintesi dell'attività svolta
  La fase conclusiva del progetto ha riguardato essenzialmente aspetti bioetici e normativi relativi all'utilizzo di popolazioni "sentinella" di vertebrati, con particolare riguardo a specie ornitiche. Sono stati messi a punto alcune tipologie di modello relative alla migliore possibilità per i siti di nidificazione, prendendo spunto da materiale pubblicato relativamente a nest-boxes prodotte all'estero, soprattutto in Spagna. Nel corso dell'anno è proseguita l'attività di screening bibliografico relativa ad altre specie vertebrate, anche esse potenziali indicatrici di effetti neurotossici ambientali. Da tale attività è conseguita la partecipazione alla "International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection"

della WHO. Infine, sono stati messi a punto metodi di marcatura che permettono, su soggetti selvatici, il riconoscimento individuale anche da distanze superiori ai 60-80 metri, curando gli aspetti di riduzione dello stress psicofisico, anche al fine di migliorare la normativa vigente in tema di sperimentazione su specie vertebrate condotta in natura.

Ente Autonomo del Flumendosa

- **Piano di controllo microbiologico e tossicologico per possibili riusi di reflui depurati**

  Responsabile scientifico
  Laura Volterra Veca (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  Dopo una supervisione dei problemi inerenti al riutilizzo irriguo delle acque del depuratore di Is Arenas nella pianura del Campidano o al reimpiego potabile delle medesime, sono stati formulati ed eseguiti metodi prova idonei al rilevamento dei parametri di maggior significato sanitario.

Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN)

- **Development, validation and application of stochastic modelling of human exposure to food chemicals and nutrients**

  Responsabile scientifico
  Giovanni Marsili (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  La ricerca si colloca nell'ambito di un progetto europeo e si pone l'obiettivo di sviluppare un modello stocastico per la valutazione del rischio dovuto all'ingestione di sostanze chimiche (additivi, pesticidi, micronutrienti, ecc.) contenute negli alimenti. Il progetto prevede la collaborazione di diversi istituti europei che lavorano nel settore dell'alimentazione e in particolare l'Institute of European Food Studies del Trinity College di Dublino è il centro coordinatore del progetto.
  Il programma di attività prevede la partecipazione dell'Istituto allo Statistical Advisory Commitee quale gruppo referente per le linee guida sullo sviluppo degli algoritmi matematici e dei software appropriati per la definizione del modello stocastico di esposizione.

Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL)

- **Sviluppo di strumentazione di misura di interesse per la riabilitazione motoria**

  Responsabile scientifico
  Velio Macellari (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel corso del 2000 è stato completato il progetto di una nuova versione di uno strumento per la valutazione funzionale dell'articolazione della caviglia. Tale strumento che misura le coppie esercitate dall'articolazione in tutto il suo campo angolare, avrà masse in movimento notevolmente ridotte rispetto ad un prototipo precedentemente realizzato, e quindi sarà trascurabile la sua influenza sul movimento angolare liberamente espresso. È stato definito un protocollo sperimentale per lo studio del ruolo di alcuni muscoli principali nell'espressione di coppie del complesso articolare di caviglia, in un insieme definito di posizioni articolari. In tale protocollo il suddetto strumento viene integrato da uno stimolatore muscolare multicanale e da un elettromiografo di superficie.
  È stato progettato e ha avuto inizio la realizzazione di uno strumento integrato, "tapis roulant"-pedana di pressione, per la misura protratta nel tempo della interazione piede-suolo in condizioni di velocità diverse, prestabilite e imposte al soggetto.

Istituto Nazionale di Riposo e Cura per gli Anziani

- **La valutazione multidimensionale geriatrica come strumento guida nella rete integrata dei servizi di assistenza continuativa per l'anziano fragile**

  Responsabile scientifico
  Pier Luigi Morosini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stato arricchito e perfezionato il programma informatico dello strumento VALGRAF per la valutazione longitudinale dell'anziano. Il programma fornisce il calcolo dei tempi di assistenza, semplici statistiche descrittive (distribuzione per età e sesso degli utenti, distribuzione dei tempi di assistenza per classi di età, andamento dei tempi di assistenza, durata della permanenza per età e sesso in strutture residenziali), la categoria RUG, i punteggi complessivi delle scale più utilizzate di disabilità, la stampa dei problemi principali identificati nelle varie aree.
  Lo strumento VALGRAF è stato diffuso in numerose Residenze protette e Centri anziani delle regioni Liguria, Emilia Romagna e Veneto. In particolare, è stato promosso e facilitato mediante la partecipazione a numerosi corsi di illustrazione e formazione da parte della Regione Friuli-Venezia Giulia per valutare il carico assistenziale in tutte le residenze assistenziali per anziani. Complessivamente verranno valutati ogni anno più di 9000 anziani.
  In aggiunta, sono state tradotte e adattate le seguenti scale opzionali di valutazione da inserire nel programma:
  - SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire)
  - GDS (Geriatric Depressione Scale)
  - Relatives Stress Scale (per la valutazione del carico del familiare che assiste).

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori

- **Localizzazione cellulare di Fas e FasL e apoptosi nella cellula di melanoma**

  Responsabile scientifico
  Stefano Fais (Laboratorio di Immunologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Una possibile compartimentalizzazione nella localizzazione di FasL nel citoplasma delle cellule di melanoma potrebbe aiutare nella comprensione sia dei meccanismi subcellulari che regolano la via apoptotica mediata da Fas, sia dell'importanza di tali meccanismi nella alterata suscettibilità delle cellule di melanoma a questa via apoptotica. In questo progetto sono state impiegate metodiche di citofluorimetria, immunofluorescenza, immunocitochimica e immunoelettromicro scopia per verificare la preferenziale localizzazione subcellulare di Fas e FasL.
  In particolare, vengono impiegate tecniche di controcolorazione e doppia colorazione per studiare l'associazione di Fas e FasL con vari compartimenti cellulari (es. melanosomi, Golgi, reticolo endoplasmico, mitocondri, citoscheletro, nucleo e membrana). Sia la localizzazione subcellulare che la specifica compartimentalizzazione saranno perfezionati con l'analisi al microscopio confocale e con analizzatori di immagine. Inoltre, tramite western blotting, sarà analizzata la presenza delle due proteine in estratti cellulari sia da melanosomi isolati che da frazioni cellulari ottenute per centrifugazione sequenziale dalle varie linee di melanoma.

- **Tumori rari**

  Responsabile scientifico
  Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Progetto si propone di studiare la sopravvivenza ai tumori rari e di derivare stime di incidenza e di prevalenza in Italia. Nel corso del 2000 l'impegno ha riguardato per lo più attività di pianificazione e coordinamento.

Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL)

- **Danni riproduttivi da esposizione diretta e/o indiretta da agenti chimici in ambiente ospedaliero**

  Responsabile scientifico
  Grazia Petrelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stata condotta una indagine postale su un campione casuale di infermieri della provincia di Roma. All'indagine ha aderito il 20% del campione. L'87% dei lavoratori ha una elevata percezione dei rischi connessi con l'esposizione lavorativa ad antiblastici. Solo il 7,5 % dichiara di avere una conoscenza elevata dei rischi considerati. Circa gli aspetti della formazione professionale, il 32,5% dichiara di non aver mai ricevuto informazioni; tra quelli che dichiarano di essere stati informati, le principali fonti sono, nell'ordine: i colleghi, i corsi e le iniziative personali. Fra i 121 esposti ad antiblastici, il 19% ha riferito di aver avuto una contaminazione accidentale prevalentemente durante la preparazione dei farmaci e la somministrazione ai pazienti. Quattro lavoratori hanno riferito di aver subito danni. Poiché il contatto accidentale con antiblastici raramente causa problemi acuti, il fenomeno potrebbe essere sottostimato, in quanto potrebbe non essere percepito dal lavoratore. Malgrado le cautele per la bassa rispondenza, tale fenomeno potrebbe indicare un segnale di insufficiente attenzione.

UNICHIM

- **Definizione mediante circuiti interlaboratorio della precisione di metodi di prova nel settore delle analisi microbiologiche da eseguire su campioni ambientali**

  Responsabile scientifico
  Laura Volterra Veca (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stato predisposto il primo circuito di analisi interlaboratorio per la definizione della precisione di procedure che impiegano membrane filtranti o tubi multipli per enumerare coliformi totali, coliformi fecali, *Escherichia coli.*

UNIVERSITÀ

Università degli Studi di Parma. Istituto di Oftalmologia

- **Prevenzione della cataratta senile**

  Responsabile scientifico
  Francesco Rosmini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto è teso alla realizzazione del "Collaborative Italian-American Clinical Trial of Nutritional Supplements and Age-Related Cataract" (CTNS), iniziato nel 1996, che finirà nel 2003. Sono anche previsti studi ancillari.
  Al CTNS partecipano 1020 volontari da seguire per un periodo minimo di cinque anni. Nel 2000 sono state registrate 1903 schede di follow-up, 1810 schede di trattamento, circa 3892 schede oftalmologiche e 736 schede di laboratorio. La gestione dei dati ha compreso:
  - controllo automatizzato della qualità dei dati;
  - registrazione doppia su personal computer;
  - archiviazione delle schede.

  Sono state prodotte analisi mensili sull'attività di raccolta dati e due rapporti semestrali di consuntivo per la Commissione esterna, composta da membri estranei allo studio che giudicano annualmente l'idoneità etica e scientifica del trial.

Università degli Studi di Firenze

- **Strategie sanitarie pubbliche regionali e nazionali finalizzate alla prevenzione, cura e riabilitazione**

  Responsabile scientifico
  Emanuele Scafato (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Progetto è stato avviato nel corso del 1999. Sono state effettuate alcune riunioni operative congiunte a quelle del Progetto "Epidemiologia dell'Anziano". In tali occasioni sono stati definiti i ruoli e i compiti delle Unità Operative ILSA coinvolte nel Progetto e sono state acquisite le basi di dati relativi agli screening effettuati nel corso del Progetto Finalizzato Invecchiamento del CNR. È stato definito e concordato lo schema di rilevazione delle informazioni da fornire riguardo l'uso o il ricorso alle strutture sanitarie che servono il territorio delle singole Unità operative e le modalità di recupero del flusso informativo (scheda Ammissione-Dimissione) relativo al consumo di servizi e prestazioni assistenziali sanitarie e sociali. Le informazioni sono confluite nel questionario generale che verrà utilizzato nel Progetto "Epidemiologia dell'Anziano" e costituiranno parte integrante della nuova base dati su cui verranno effettuate le previsioni del fabbisogno sanitario dell'anziano.

UNITÀ SANITARIE LOCALI E ALTRE ISTITUZIONI SANITARIE

Azienda ospedaliera "Santobono-Pousilipon", Napoli

- **Uso appropriato di cure in ambiente ospedaliero pediatrico**

  Responsabile scientifico
  Giuseppe Traversa (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nei primi mesi di avviamento della ricerca l'attività si è concentrata sull'uso appropriato dei farmaci, con particolare attenzione alla profilassi antibiotica in chirurgia. Preliminarmente all'elaborazione di linee guida specifiche, è stata predisposta un'analisi delle attuali modalità d'uso degli antibiotici nella profilassi. All'interno degli interventi chirurgici effettuati nel primo trimestre del 2000 è stato selezionato un campione di circa 300 bambini. Per ciascun ricovero sono state rilevate le seguenti informazioni principali:
  - caratteristiche demografiche dei bambini;
  - tipo e durata dell'intervento;
  - antibiotico utilizzato (principio attivo, dose, durata, via di somministrazione, numero di dosi, relazione temporale con l'intervento);
  - durata dell'ospedalizzazione.

  Le analisi preliminari mettono in evidenza aree di discordanza con le linee guida più accreditate (es. gli antibiotici più frequentemente utilizzati sono le cefalosporine di terza generazione), oltre a una certa variabilità fra reparti nella profilassi di interventi simili. Dall'applicazione di linee guida condivise ci si aspetta un uso più appropriato dell'antibioticoprofilassi oltre a un contenimento della spesa farmaceutica.

Azienda Sanitaria Locale RM B, Roma

- **Realizzazione di un programma avente come obiettivo l'aggiornamento medico-scientifico del personale sanitario afferente alla ASL RM B sulle principali fonti di informazione disponibili in formato elettronico e l'attivazione, presso l'ASL RM B, di un centro di documentazione per il recupero e la diffusione dell'informazione biomedica**

  Responsabile scientifico
  Adriana Dracos (Servizio Documentazione)

Sintesi dell'attività svolta
Sono stati organizzati seminari per il personale della ASL rappresentato da medici, biologi, psicologi, infermieri. Negli incontri è stato illustrato il corretto uso dei sistemi informativi di ricerca dell'informazione biomedica allo scopo di favorire l'aggiornamento delle conoscenze su specifici settori. Inoltre l'attività di formazione del personale si è integrata con un apposito Corso sulle fonti di informazione rese disponibili su Internet dalla National Library of Medicine di Bethesda USA, che ha il Centro di riferimento in Italia presso il Servizio Documentazione dell'Istituto Superiore di Sanità.

Fondazione centro S. Raffaele del Monte Tabor, Milano

- **Possibile ruolo della glicosilazione non enzimatica sulle alterazioni della funzionalità β cellulare e azione antagonista della d-lisina**

Responsabile scientifico
Angela Maria Buongiorno Bosi (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta
Lo stato diabetico danneggia la funzione β cellulare sia negli animali che nell'uomo. È stato messo in evidenza che l'iperglicemia, congiuntamente ad un'eccessiva stimolazione del pancreas, è una causa indiretta della ipofunzionalità delle β cellule. È stato dimostrato, *in vitro*, che l'iperglicemia causa la formazione di sostanze fluorescenti nel citoplasma di cellule pancreatiche e la concentrazione di queste sostanze è correlata positivamente con la riduzione della funzione β cellulare. La presenza nel mezzo di cultura di aminoguanidina inibisce la formazione di queste sostanze fluorescenti. Poiché l'aminoguanidina è un farmaco capace di bloccare la formazione degli acidi grassi essenziali (AGE), i ricercatori hanno affermato che queste sostanze fluorescenti erano AGE. Ancora oggi non è stato dimostrato direttamente e con metodi specifici se gli AGE si formano nelle isole pancreatiche o come gli AGE possano influenzare la funzione β cellulare. Scopo del lavoro è:

- approfondire le conoscenze sull'azione della glicazione non enzimatica sulla funzione β cellulare, ricercando, sia *in vitro* che *in vivo*, gli AGE con metodo ELISA, utilizzando anticorpi specifici nelle strutture cellulari (membrane cellulari, citoplasma, nucleo) delle cellule b delle isole pancreatiche;
- verificare, *in vitro*, l'azione della D-Lisina sulla formazione degli AGE e la sua efficacia sulla funzionalità cellulare;
- studiare, in un modello animale reso diabetico per pacreatectomia subtotale, l'effetto terapeutico della D-lisina, come antagonista nella formazione degli AGE, sul ripristino della funzione b cellulare inibita dalla glucotossicità.

Stato di avanzamento del progetto:

- messa a punto della tecnica per l'isolamento delle cellule pancreatiche di ratto;
- ricerca il lotto adatto della collagenase necessaria per la digestione del tessuto acinare.

Gli animali pancreatectomizzati sopravvissuti e divenuti diabetici sono stati dieci. Sono stati divisi in due gruppi, uno di controllo e l'altro sotto a trattamento con D-Lys. Il trattamento degli animali pancreatectomizzati con D-Lys previsto di tre mesi è stato prolungato di altri tre mesi. Gli animali sono stati sacrificati; ne sono stati prelevati il sangue e alcuni tessuti su cui si intende studiare il contenuto di AGE onde verificare se il trattamento con D-Lys, migliorando la funzionalità pancreatica residua, abbia limitato il loro accumulo. Si prevede che i primi risultati saranno disponibili entro la prima metà del 2001.

Istituto Auxologico Italiano

- **Alimentazione, determinanti di salute, mortalità**

Responsabile scientifico
Gino Farchi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta

Il data base a disposizione è quello del progetto RIFLE (RIsk Factors and Life Expectancy) che ha messo in pool i dati di nove studi italiani che hanno arruolato, nel loro insieme, più di 70.000 uomini e donne di età compresa tra 20 e 69 anni. L'esame iniziale è stato fatto tra il 1978 e il 1987 misurando i fattori di rischio e le altre caratteristiche personali associati prevalentemente alle malattie cardiovascolari e ad altre patologie croniche. Il follow-up di mortalità varia da 4 anni, per i campioni arruolati in tempi più recenti, a 12 anni, per i campioni arruolati in precedenza.

Attualmente si sta lavorando alla definizione di un altro indice, chiamato Indice Piramidale, che misura, per ciascun soggetto, il rapporto tra il consumo di alimenti aterogenici contenenti grassi e il consumo di alimenti ad alto contenuto di carboidrati. Questo Indice è positivamente correlato ai fattori di rischio della patologia coronarica in modo significativo negli uomini e meno evidente nelle donne.

- **Studio in modello animale del ruolo dello stress ossidativo nell'induzione dell'insulino-resistenza e del deficit beta-cellulare nel diabete mellito: effetto degli antiossidanti**

Responsabile scientifico

Angela Maria Buongiorno Bosi (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta

Numerosi studi hanno suggerito che il meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia cronica esplica il proprio effetto tossico sul tessuto muscolare e la beta-cellula sia un aumento del metabolismo della via delle esosamine. Più recenti studi sembrano indicare che effetto finale dell'aumento delle esosamine (attraverso una N-Acetil-glucosaminazione enzimatica) sia un aumento dello stress ossidativo. Scopo del lavoro è valutare la possibile riduzione degli effetti tossici dell'iperglicemia cronica sulla sensibilità e sulla secrezione insulinica mediante supplementazione dietetica con antiossidanti. Il disegno dello studio dovrebbe consentirci di verificare:

- l'effettivo ruolo dello stress ossidativo nell'induzione dell'insulino-resistenza e del deficit beta-cellulare nel diabete mellito;
- la possibile prevenzione di questi meccanismi, fondamentali per la patogenesi del diabete, mediante supplementazione dietetica di antiossidanti;
- la prevenzione primaria e secondaria del diabete e dei suoi principali meccanismi patogenetici con notevole ricaduta su numerosi aspetti del Servizio Sanitario Nazionale.
- Il disegno sperimentale prevede lo studio dei seguenti gruppi di ratti:
- controlli, trattati con salina;
- controlli, trattati con glucosamina (per indurre insulino-resistenza da glucotossicità);
- trattati con solo N-Acetil-cisteina (per valutare l'effetto anti-ossidante di per sé);
- pretrattati con N-acetil-cisteina, + trattati con glucosamina.

Gli studi verranno effettuati mediante tecnica del clamp. In tutti gli animali verranno inseriti cateteri cronici nella giugulare e nella carotide. Dopo cinque giorni dall'inserimento dei cateteri e trenta minuti prima del clamp, verranno iniziati gli eventuali trattamenti previsti dal disegno sperimentale. Tutti gli studi saranno effettuati con una infusione di 20 mU/kg-1/min-1 di insulina ratto, concentrazione plasmatica finale di 500 m U/ml in combinazione con un bolo seguito da infusione costante di[3-3H]-glucosio per la determinazione dell'insulino-resistenza dei diversi tessuti. Al termine dello studio gli animali verranno sacrificati e i tessuti immediatamente congelati in azoto liquido per le successive analisi.

Per ogni esperimento sarà possibile determinare:

- la captazione totale del glucosio (insulino-sensibilità);
- la produzione epatica di glucosio;
- la sintesi di glicogeno muscolare;
- la glicolisi;
- la concentrazione intracellulare dei principali substrati del glucosio;
- l'attività degli enzimi regolatori del metabolismo del glucosio.

L'attività di ricerca si protrarrà per tutto il 2001 e parte del 2002.

Istituto Nazionale Riposo e Cura per Anziani

- **Rilievo di dati antropometrici del feto di donne sane, con diabete gestazionale e/o con familiarità diabetica e analisi immunometriche di c-peptide, leptina, su siero di cordone ombelicale**

  Responsabile scientifico
  Angela Maria Buongiorno Bosi (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sia la macrosomia che un basso peso alla nascita, possono essere messi in relazione con lo sviluppo nell'età adulta di malattie metaboliche quali: diabete non-insulino dipendente, alta prevalenza di ipertensione arteriosa, obesità e rischio di malattie cardiocircolatorie.
  Tra i fattori metabolici coinvolti nello sviluppo fetale possono essere considerati prioritari l'azione dell'insulina e l'iperglicemia. Poiché non sono ancora completamente chiariti gli esatti meccanismi coinvolti nel processo della crescita fetale in presenza di diabete gestazionale (GDM), si intende studiare l'associazione tra eccesso ponderale del feto, concentrazione ematica di leptina, al momento della nascita, e incidenza di macrosomia e malformazioni fetali.
  Scopo del lavoro è:
  - correlare il quadro endocrino-metabolico alla nascita con eccesso ponderale (macrosomia) e/o difetto (microsomia) del feto in relazione all'età gestazionale, in una popolazione sana;
  - valutare la correlazione di questi fattori con il diabete gestazionale e/o la familiarità diabetica;
  - valutare il peso statistico dei profili endocrino-metabolici nel neonato sull'incidenza di obesità, intolleranza glucidica e fattori di rischio cardiovascolare nell'età infantile e adolescenziale.
  - Stato di avanzamento del progetto:
  - si è attivata la raccolta del siero del cordone ombelicale, prelevato alla nascita in bambini di donne sane, con diabete gestazionale e/o con familiarità diabetica, afferenti ai centri di diabete e gravidanza coinvolte come unità operative nel progetto. Si prevede di terminare la raccolta nel primo trimestre del 2001;
  - sono state eseguite le analisi immunometriche dei seguenti parametri: C-peptide, leptina, sui primi campioni raccolti;
  - sono stati rilevati i dati antropometrici del feto e lo stato metabolico-nutrizionale della madre durante la gravidanza (tramite questionario).

Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

- **Caratterizzazione fenotipica di recettori per le proteine della matrice e dello slime in *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* di isolamento clinico**

  Responsabile scientifico
  Lucilla Baldassarri (Laboratorio di Ultrastrutture)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono proseguiti gli studi sulle caratteristiche di virulenza di *Staphylococcus* spp. di isolamento clinico; in particolare è stata valutata l'influenza dei diversi geni dell'operone ica sulla produzione di slime in *S. aureus*. È stato evidenziato come la presenza dei geni icaA e icaD era associata al fenotipo "forte produttore", mentre la presenza del solo icaA permetteva la produzione di bassi livelli di slime.
  In *S. epidermidis* è stata altresì valutata la correlazione di marker fenotipici e genotipici quali produzione di slime, espressione di SAA, presenza di operone ica, con la virulenza in un modello di infezione sperimentale sottocutanea, in assenza di corpi estranei, in coniglio.
  Tutti i tratti di virulenza considerati correlavano con la virulenza in >80% dei ceppi. La mancanza di correlazione nel restante 20% dei casi sembrava dipendere dalla variabilità dell'espressione fenotipica di alcuni caratteri *in vivo* e *in vitro*. È stata inoltre valutata in *S. epidermidis* l'attività anti-slime di bismuto-tioli, composti già noti per la loro efficace azione antibatterica a concentrazioni 1000 volte inferiori a quelle di altri sali di bismuto, e per la loro capacità di reprimere la formazione di capsula in *Klebsiella* e *Pseudomonas*.

Dei quattro composti testati (BisBAL, BisTOL, BisPYR, BisEDT) BisTOL è risultato il più efficace a basse concentrazioni (<1,25 μM) nell'inibire lo sviluppo di biofilm pur permettendo la normale crescita batterica.

Istituto S. Gallicano (IRCCS), Roma

- **Indagine epidemiologica sulla salute riproduttiva delle donne extracomunitarie e sperimentazione di modelli operativi per interventi preventivi**

  Responsabile scientifico
  Angela Spinelli (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stato organizzato e condotto presso cinque punti nascita di Roma uno studio sull'assistenza in gravidanza, al parto e durante il post-partum tra le donne immigrate. Tutte le straniere provenienti da aree del mondo ad economia meno avanzata che si sono rivolte a queste strutture in un periodo di quattro mesi sono state intervistate. Alle donne che non conoscevano la lingua italiana è stato offerto un servizio di traduzione. Si prevede così di raggiungere un campione di 350-500 donne che permetterà di fare alcuni confronti con i dati raccolti in precedenti indagini sulle donne italiane e di valutare eventuali differenze per area di provenienza o condizioni socio-economica.
  Sono stati inoltre prodotti due depliant in sei lingue con informazioni, da un punto di vista sanitario, sui diritti della popolazione immigrata in Italia e sui servizi del Servizio Sanitario Nazionale disponibili nel nostro Paese.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise

- **Progetto pilota per l'attivazione di un sistema di sorveglianza e rintraccio rapido delle fonti primarie di infezione nelle tossinfezioni alimentari**

  Responsabile scientifico
  Leucio Orefice (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Studio di zoonosi: infezioni intestinali da *Salmonella*, *Campylobacter* ed *E. coli* con messa a punto di metodologie avanzate di biologia molecolare per la tipizzazione dei microrganismi implicati in episodi tossinfettivi, al fine di stabilire con maggiore attendibilità i nessi epidemiologici e in particolare le correlazioni tra alimenti contaminati e casi umani.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana

- **Sperimentazione di un protocollo operativo per la rilevazione della contaminazione microbica di superficie: confronto fra differenti metodi di campionamento**

  Responsabile scientifico
  Beatrice Pasolini (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Obiettivo principale è stata la messa a punto di uno o più metodi di controllo della contaminazione microbica di superficie in modo da armonizzare le metodiche utilizzate dal controllo ufficiale e dall'autocontrollo nell'ambito dell'attuazione del DL.vo 155/97.
  In particolare, è stato messo a punto un protocollo che prevede diversi metodi di controllo della contaminazione microbica di superficie.

Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Brescia

- **Elaborazione di metodi alternativi per la valutazione della tossicità da cianotossine presenti nell'ambiente acquatico**

  Responsabile scientifico
  Luciana Croci (Laboratorio di Alimenti)

- **Metodi di prova per il controllo del rischio tossicologico e virologico nei prodotti ittici**

  Responsabile scientifico
  Luciana Croci (Laboratorio di Alimenti)

Ospedale Lazzaro Spallanzani (IRCCS), Roma

- **Le infezioni ospedaliere prevenibili in pazienti a rischio**

  Responsabile scientifico
  Maria Luisa Moro (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel 2000 è stata condotta un'indagine nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere, includendo tutte le aziende ospedaliere, IRCCS, policlinici universitari, presidi ospedalieri con più di 300 posti letto e un campione casuale del 50% dei presidi con un numero di posti letto minore o uguale a 300. La rispondenza è stata dell'80% (87% negli ospedali con più di 300 posti letto).
  L'indagine evidenzia una diffusione insufficiente dei programmi di controllo delle infezioni ospedaliere, con carenze più marcate nei piccoli ospedali e in alcune regioni centro-meridionali. Globalmente, il 50% dei 428 ospedali rispondenti dispone di un comitato di controllo attivo; il 43% di un medico addetto e il 33% di una figura infermieristica dedicata, con una dotazione per posti letto inferiore agli standard (il 21% dei presidi dispone contemporaneamente di un comitato, un medico, un'infermiera). Il 39% dei presidi ha un sistema di sorveglianza; il 14% conduce sorveglianza attiva di indicatori clinici. L'80% ha predisposto almeno un protocollo scritto, ma solo il 21% dei presidi con terapia intensiva ha protocolli per la prevenzione delle polmoniti e il 31% degli ospedali con reparti chirurgici ha protocolli per la prevenzione delle infezioni post-operatorie.

Ospedale Maggiore (IRCCS), Milano

- **Registro emofilie A e B e deficienze congenite dei fattori della coagulazione**

  Responsabile scientifico
  Alessandro Ghirardini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stato sviluppato un circuito di raccolta dati per monitorizzare la sicurezza del sistema sangue per il trattamento dell'emofilia, tramite l'informatizzazione del Sistema di Sorveglianza Nazionale dell'Emofilia (SSNE).
  Un sito web dedicato è stato progettato nell'ambito del sito web dell'Istituto Superiore di Sanità, che prevede servizi di informazione generale, pubblicazioni relative allo SSNE, interrogazioni a tabelle di dati dell'SSNE e il sistema di analisi standard delle informazioni riepilogative. Nell'ambito del sito, per la gestione del database, è prevista una scheda per la raccolta di informazioni, con accesso riservato ai centri clinici.
  Sul sistema operativo sono state eseguite alcune analisi statistiche relative ai soggetti con infezione da HIV per stimare il trend della sopravvivenza dopo la diagnosi di AIDS. È stato stimato un allungamento del tempo di sopravvivenza dopo la diagnosi, con una sopravvivenza mediana di 5 mesi prima del 1987, di 8 mesi nel periodo 1987-1989, di 13 mesi nel periodo 1990-1991 e 1992-1993 e di 28 mesi nel periodo 1994-1997; relativamente al periodo 1997-1998 è stata stimata una sopravvivenza di 24 mesi nel 60% delle persone diagnosticate in tale periodo.

Questo trend è stato confermato anche dopo aggiustamento per tipo di infezione opportunistica, età alla diagnosi e zona geografica, inoltre fa prevedere che l'allungamento dei tempi di sopravvivenza si mantenga nel corso del tempo, anche grazie ad una migliore qualità delle cure fornite e alla disponibilità di farmaci anti-retrovirali più efficaci.

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

- **Sorveglianza della sindrome emolitico-uremica in età pediatrica**

  Responsabili scientifici
  Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)
  Gianfranco Rizzoni (Ospedale Bambino Gesù, Roma)

  Sintesi dell'attività svolta
  Anche per l'anno 2000 l'attività di sorveglianza della sindrome emolitico-uremica (SEU) in età pediatrica ha costituito la principale fonte di informazione sulla circolazione di *E. coli* produttori di verotossina in Italia. Non sono stati registrati durante l'anno 2000 eventi epidemici, ma si nota un constante aumento dei casi associati ad infezione da *E. coli* appartenenti a gruppi diversi da O157. I dati relativi al progetto permettono inoltre di registrare informazioni sui casi di malattia non associati ad infezione da *E. coli* produttori di verotossina. Il completamento delle informazioni relative al follow-up a lungo termine dei pazienti affetti da SEU ha permesso di eseguire una prima analisi esplorativa dei dati di prognosi. I risultati ottenuti finora dimostrano una netta differenza nella prognosi dei pazienti con infezione associata in confronto a quelli che invece non avevano evidenza di infezione da *E. coli* produttori di verotossina.

ENTI TERRITORIALI

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Liguria

- **Indagine sulla produzione e gestione dei rifiuti sanitari**

  Responsabile scientifico
  Loredana Musmeci (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono state utilizzate le informazioni provenienti dalla Commissione Parlamentare d'Inchiesta sul Ciclo dei Rifiuti. I dati utilizzati, riferiti agli anni 1997 e 1998, riguardano:
  - numero di posti letto attivati;
  - numero di day hospital;
  - numero di prestazioni ambulatoriali;
  - numero di interventi chirurgici e di pronto soccorso;
  - il quantitativo di rifiuti prodotti per quattro diverse tipologie:
    - rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo;
    - rifiuti sanitari non pericolosi;
    - rifiuti sanitari pericolosi a rischio chimico;
    - rifiuti sanitari assimilabili agli urbani.

Ai fini dell'elaborazione dei dati le informazioni sono state raggruppate per regione. Sono stati calcolati i quantitativi di rifiuti per posto letto e prestazione per ogni singola struttura sanitaria; le relative medie, deviazioni standard e coefficiente di variazione delle quattro tipologie di rifiuti e del rifiuto sanitario totale a livello nazionale, Nord, Centro e Sud e delle singole regioni. La produzione nazionale per ogni tipologia di rifiuto risulta aumentata dal 1997 al 1998, sia se rapportata al posto letto che alla prestazione.

Regione Friuli-Venezia Giulia

- **Sistemi dicontrollo dele mercato e della gestione dei dispositivi medici in Europa: problematiche e prospettive per lo sviluppo di banche dati europee**

  Responsabile scientifico
  Massimo Neroni (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

Regione Umbria

- **Analisi della prescrizione farmaceutica nella regione dell'Umbria**

  Responsabile scientifico
  Giuseppe Traversa (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  La regione Umbria è una delle poche regioni italiane nella quale i dati delle prescrizioni farmaceutiche a carico del Servizio Sanitario Nazionale sono routinariamente disponibili per analisi delle caratteristiche dell'uso e per approfondimenti di tipo epidemiologico (basate sull'aggregazione delle prescrizioni in base alle caratteristiche dell'assistito e al tipo di farmaci). Nel 2000 in Umbria si è osservato un minore incremento della spesa farmaceutica rispetto alle altre regioni italiane e per la prima volta dopo diversi anni la spesa farmaceutica, rapportata per età e sesso della popolazione residente, è scesa al di sotto della media nazionale. All'interno di uno studio mirato a valutare l'appropriatezza d'uso della cisapride (farmaco sospettato di provocare gravi aritmie cardiache e per il quale era in corso una rivalutazione del profilo beneficio-rischio da parte dell'autorità regolatoria europea) è stato evidenziato che nel 5% circa delle prescrizioni di cisapride sono associati anche farmaci che possono provocare un incremento del rischio di aritmie.

Provincia di Mantova

- **Programma provinciale di previsione e prevenzione di protezione civile per il rischio industriale e da incidentalità**

  Responsabile scientifico
  Giovanni Marsili (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  Obiettivi dello studio sono stati la stima del rischio delle installazioni industriali presenti sul territorio provinciale che rientrano nel campo di applicazione degli artt. 4 e 5 del DPR 175/88 e la valutazione quantitativa dei rischi connessi con il trasporto di sostanze pericolose su strada, ferrovia e fiume. In particolare, lo studio ha riguardato la pianificazione del territorio provinciale nei comuni in cui risiedono industrie ad alto rischio e, tramite un'indagine condotta su otto punti della rete viaria provinciale, l'identificazione di aree a rischio per rilascio di sostanze pericolose a seguito di incidente stradale. Infine, lo studio è stato dedicato all'integrazione dei rischi sul territorio, evidenziando le aree più esposte, al fine di identificare specifiche iniziative per la mitigazione del rischio o di opzioni per la pianificazione dell'emergenza esterna. I risultati sono in via di pubblicazione.

Comune di Mantova

- **Pianificazione dell'area industriale di Mantova mediante valutazione dell'impatto ambientale e dei rischi di incidente rilevante**

  Responsabile scientifico
  Giovanni Marsili (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
È stata condotta l'analisi dei rischi indotti dalle attività industriali presenti nell'area di Mantova. In particolare sono stati studiati i rischi di incidente rilevante, inquinamento atmosferico e delle acque e del trasporto di sostanze pericolose al fine di offrire un supporto decisionale all'Ente locale nel processo di gestione dei rischi e di pianificazione del territorio. Contestualmente sono stati analizzati i bisogni informativi della popolazione residente nell'area al fine di attuare iniziative informative commisurate alle esigenze della comunità. I risultati della ricerca sono stati discussi nel Convegno Valutazione e gestione dei rischi industriali, tenutosi a Mantova l'8-9 marzo 2000, in cui particolare enfasi è stata posta sull'esposizione accidentale a cangerogeni.

Comune di Montalto di Castro

- **Studio e identificazione degli impatti sulla salute e l'ambiente della centrale termoelettrica policombustibile di Montalto di Castro**

Responsabile scientifico
Giovanni Marsili (Laboratorio di Igiene Ambientale)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto è strutturato in tre linee di ricerca:
- stima quantitativa dei rischi per la salute;
- realizzazione di un indicatore di esposizione a microinquinanti per il monitoraggio degli effetti sulla popolazione;
- elaborazione di strumenti formativi per i comunicatori del rischio a livello locale.

È stata condotta una campagna di monitoraggio di inquinanti industriali, come PTS, PM10, PM2,5.
È stato messo a punto un indicatore biologico di esposizione umana a metalli ed elementi in tracce, tramite prelievo e analisi chimica dei capelli dei bambini in età pediatrica, allo scopo di tracciare lo stato attuale di esposizione umana e consentire confronti con livelli di esposizione per il futuro.
Inoltre è stato organizzato un corso di formazione degli insegnanti delle scuole relativamente ai rischi industriali presenti sul territorio e predisposto materiale scientifico utile ai medici operanti sul territorio per il monitoraggio degli eventuali effetti avversi derivanti da esposizione allo specifico inquinamento industriale.

Comune di Roma

- **Studio pilota sulla presenza murina in città al fine di individuare popolazioni "sentinelle" di specie esposte ad agenti neurotossici**

Responsabile scientifico
Enrico Alleva (Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema)

Sintesi dell'attività svolta
Tale progetto si è proposto di fornire una serie di informazioni aggiornate relative alle interazioni tra comportamento umano e controllo delle popolazioni di roditori residenti nelle aree urbane in una prospettiva eco-tossicologica, anche a fini di didattica per il Servizio Sanitario Nazionale.
È stata effettuata una ricognizione delle popolazioni murine nell'area della città di Roma, con particolare riferimento all'area del Bioparco. Sono state inoltre espletate ricerche bibliografiche per evidenziare le aree a maggiore vulnerabilità nel sistema nervoso centrale murino e tali da fornire indicazioni sulla presenza di tossici ambientali che colpiscono selettivamente circuiterie neuronali e neuro-endocrine.
Sono stati focalizzati criteri ecologici e socio-economici per l'individuazione di aree a particolare rischio socio-sanitario. Mediante l'uso di tecniche statistiche originali è stato inoltre sviluppato un modello di incremento della popolazione murina in rapporto alle risorse ambientali.

ENTI STRANIERI

Medical Research Council

- **The initio participating countries agreement involving Bristol-Myers Squibb Company, Dupont pharmaceuticals company, F. Hoffmann-La Roche Limited, Glaxo research and development limited and Istituto Superiore di Sanità (National Trials Centre for Italy)**

  Responsabile scientifico
  Marco Floridia (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  I centri partecipanti sono stati visitati dai "monitor" per la verifica della documentazione e delle strutture e per illustrare ai centri le procedure della sperimentazione. Al 30 novembre 2000 sono state svolte 16 visite di monitoraggio in vari centri clinici.
  Si sono avviate le procedure per la stipula delle convenzioni fra l'Istituto Superiore di Sanità e le amministrazioni dei centri partecipanti, che sono state per la maggior parte finalizzate al dicembre 2000. Si è provveduto ad avviare il finanziamento sulla base del follow-up effettivo raggiunto (per i centri con un significativo follow-up al 31 dicembre 2000).

ORGANIZZAZIONI INTERNAZIONALI

Unione Europea

- **Certification of toxic substances in blood, serum and urine**

  Responsabile scientifico
  Marina Patriarca (Laboratorio di Biochimica Clinica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Scopo del progetto è la certificazione del contenuto di elementi in traccia e sostanze organiche in materiali di riferimento a base di siero, sangue o urine umane, preparati dal Danish National Institute of Occupational Health nell'ambito di un progetto dell'Unione Europea.
  Per ciascuna matrice, sono stati preparati tre lotti di materiali di riferimento, contenenti concentrazioni crescenti delle sostanze di interesse:
  - alluminio (Al), selenio (Se) e zinco (Zn) nel siero;
  - piombo (Pb) e cadmio (Cd) nel sangue;
  - arsenico (As), cadmio (Cd), cobalto (Co), cromo (Cr) e 1-idrossipirene nelle urine.

  Per la certificazione del contenuto delle diverse sostanze sono stati selezionati 37 centri esperti a livello europeo, a ciascuno dei quali è stato richiesto di determinare alcune delle sostanze di interesse, per un totale di almeno 12 centri per ciascun misurando.
  All'Istituto sono state assegnate le determinazioni di: Al, Se, Zn nel siero; Cd e Pb nel sangue; Cr nelle urine. Ai centri selezionati è stato richiesto di dimostrare la propria competenza documentando le procedure analitiche secondo un protocollo comune e partecipando ad uno studio preliminare di fattibilità. In questo contesto, si è provveduto a validare le metodologie analitiche da utilizzare, tutte basate sulla spettrometria di assorbimento atomico, caratterizzandole per linearità, limite di rivelazione, limite di quantificazione, ripetibilità e esattezza, in accordo con le indicazioni di organizzazioni internazionali (International Union of Pure and Applied Chemistry, EURACHEM). Nell'ambito dello studio di fattibilità, su 21 risultati forniti dall'Istituto, l'86% cadeva entro una deviazione standard dal valore medio.

- **Creazione e operazione di una rete di sorveglianza nella Comunità Europea per malattie prevenibili da vaccino**

  Responsabile scientifico
  Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Nel 1998, il Parlamento Europeo ha deciso di creare un sistema di sorveglianza per malattie prevenibili da vaccino. Al progetto hanno partecipano 15 Paesi europei e 3 non appartenenti alla Comunità Europea (Norvegia, Islanda, Svizzera). È finanziato dalla Commissione Europea; l'ufficio coordinatore è lo Statens Serum Institut (SSI), Danimarca.
La fase iniziale del progetto è dedicata alla pertosse e al morbillo. L'SSI cura la componente del morbillo, l'Istituto Superiore di Sanità quella della pertosse.
Il sistema di sorveglianza prevede la raccolta di dati individuali. Le attività principali svolte finora in Istituto nell'ambito del progetto sono:

- un'indagine sul tipo di dati raccolti in ciascuno dei Paesi partecipanti tramite un questionario;
- l'identificazione delle possibili variabili da includere in un "Minimal Data Set" per la banca dati di EUVAC-NET;
- la richiesta di dati sulla pertosse ai referenti dei sistemi nazionali;
- l'assistenza nell'organizzazione del secondo workshop annuale su EUVAC-NET, tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 16-18 maggio, 2001.

- **Effetti sulla salute del particolato (PM) proveniente dal traffico veicolare e dall'inquinamento ambientale**

Responsabile scientifico
Luigi Paoletti (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta
Obiettivi dello studio sono stati la stima del rischio delle installazioni industriali presenti sul territorio provinciale che rientrano nel campo di applicazione degli artt. 4 e 5 del DPR 175/88 e la valutazione quantitativa dei rischi connessi con il trasporto di sostanze pericolose su strada, ferrovia e fiume. In particolare, lo studio ha riguardato la pianificazione del territorio provinciale nei comuni in cui risiedono industrie ad alto rischio e, tramite un'indagine condotta su otto punti della rete viaria provinciale, l'identificazione di aree a rischio per rilascio di sostanze pericolose a seguito di incidente stradale.
Infine, lo studio è stato dedicato all'integrazione dei rischi sul territorio, evidenziando le aree più esposte, al fine di identificare specifiche iniziative per la mitigazione del rischio o di opzioni per la pianificazione dell'emergenza esterna.

- **Esemed: European Study on the Epidemiology of Mental Disorders**

Responsabile scientifico
Pier Luigi Morosini (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Nel corso del 2000, sono state effettuate le seguenti attività:

- traduzione e revisione, dalla versione americana, della Composite International Diagnostic Interview (CIDI) Trattasi di un questionario completamente standardizzato che sarà utilizzato nello studio per valutare i disturbi mentali ed elaborare le diagnosi in base alle definizioni e ai criteri della ICD-10 e del DSM-IV. Questo studio viene svolto in 6 Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda e Spagna) e prevede di effettuare oltre 30000 interviste; in Italia verranno intervistate più di 5000 persone;
- messa a punto e successiva revisione dei file originali (file Blaise) che andranno a costituire l'intervista computerizzata (CAPI);
- simulazione di intervista e contemporanea revisione su computer della CAPI per accertare le congruenze e i salti logici, oltre a correggere eventuali refusi;
- traduzione e revisione del manuale per gli intervistatori;
- messa a punto di una metodologia di addestramento degli intervistatori;
- partecipazione a svariate riunioni in Italia e all'estero per discutere e decidere in merito agli argomenti citati.

- **Estensione dell'inventario europeo delle risorse per il controllo delle malattie infettive - Inventory**

  Responsabile scientifico
  Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Tale progetto (approvato nel 2000 EU DG Sanco) ha per scopo l'aggiornamento del database Inventory già esistente (realizzato nel 1997) delle risorse europee sul controllo delle malattie infettive. L'inventario, realizzato nella sua prima versione nei 15 Paesi dell'Unione Europea e in Svizzera e Norvegia, è stato esteso anche ai Paesi su elencati. Il database e il sito web di questa ultima versione (sviluppati dal CINECA, un consorzio no profit interuniversitario) sono disponibili online all'indirizzo: http://iride.cineca.org. In ciascun Paese partecipante è stato individuato un referente nazionale. È un progetto dinamico che consentirà a tutti gli utenti di Internet di formulare svariate queries, per rispondere a domande come "chi fa cosa e dove". Il database prevede due parti fondamentali: l'address book (un indirizzario di istituzioni, dipartimenti e persone coinvolte nel controllo delle malattie infettive nei Paesi partecipanti) e cinque questionari che contengono dati su tutte le risorse disponibili circa il controllo delle malattie infettive. L'aggiornamento del database sarà continuamente mantenuto anche dopo la scadenza della convenzione stessa. Gli strumenti messi a punto, infatti, permettono in qualsiasi momento, ad ogni referente nazionale, di inserire nuovi dati e/o modificare dati esistenti. I risultati del presente progetto saranno inclusi nell'European Union Public Health Information Network (EU-IDA EUPHIN) e l'Health Surveillance System on Communicable Diseases (HSSCD).

- **Explaining Stomach Cancer Survival Differences in European Countries**

  Responsabile scientifico
  Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto si propone un'analisi di sopravvivenza mirata a spiegare parte delle differenze osservate tra i Paesi europei come dovute a differente composizione delle casistiche per età, stadio, sottolocalizzazione del tumore, tipo istologico. È stata condotta quindi una analisi multivariata della sopravvivenza per tumori gastrici su dati di 17 Paesi europei (dati EUROCARE), mostrando come una considerevole parte delle differenze sia dovuta a diverso mixing dei casi.

- **Interphone Study (International Case-Control Studies of Cancer in Relation to Mobile Phone Use)**

  Responsabile scientifico
  Susanna Lagorio (Laboratorio di Igiene Ambientale)

  Sintesi dell'attività svolta
  L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha avviato uno studio epidemiologico internazionale finalizzato a valutare due ipotesi:
  - che all'uso del cellulare si associ un incremento dell'incidenza di tumori maligni e benigni nel distretto cervico-encefalico;
  - che l'esposizione alle radiofrequenze (RF) utilizzate nella telefonia cellulare possa promuovere lo sviluppo di tumori nelle sedi anatomiche più vicine alla sorgente di emissione: nervo acustico, parotide ed encefalo.

  Al progetto INTERPHONE partecipano 13 Paesi (Australia, Nuova Zelanda, Canada, Francia, Germania, Inghilterra, Italia, Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca, Israele e Giappone). Tutti i Paesi partecipanti adottano un protocollo comune d'indagine e trasmettono i dati anonimi alla IARC per un'analisi combinata. Lo studio è ristretto ai residenti nelle aree metropolitane e a classi d'età relativamente giovani (in cui si concentra la maggior prevalenza di utilizzatori di cellulari).
  Nello studio italiano verranno inclusi i nuovi casi di glioma, meningioma, neurinoma del nervo acustico, tumore maligno della parotide e soggetti sani di controllo residenti a Roma e di età compresa tra 30 e 59 anni. L'arruolamento dei casi è previsto per l'inizio del 2001, avverrà su segnalazione da parte di 21 dipartimenti di neurologia, neurochirurgia e otorinolaringoiatria dei principali ospedali

romani e si protrarrà per due anni. Si stima di poter contribuire allo studio internazionale con circa 420 casi (350 tumori cerebrali, 50 neurinomi, 20 tumori maligni della parotide) e 460 controlli.
Casi e controlli saranno intervistati da personale addestrato mediante un questionario CAPI (*Computer Assisted Personal Interview*), realizzato in inglese e tradotto in 10 lingue. L'intervista verte sulle caratteristiche demografiche dei soggetti, sulla storia d'uso del telefono cellulare e di altri dispositivi di telecomunicazione, su diverse esposizioni professionali, sulle abitudini al fumo e sulla storia clinica personale e familiare. L'intensità di esposizione a RF verrà stimata attraverso studi dosimetrici, sia teorici che sperimentali.
Nel corso del 2000 sono state realizzate le seguenti attività:

- è stata attivata, in collaborazione con l'Istituto Regina Elena di Roma, una rete ospedaliera per la segnalazione dei casi basati su 21 dipartimenti di neurologia, neurochirurgia e otorinolaringoiatria dei principali ospedali romani;
- è stato stimato il numero e la distribuzione per sesso ed età dei casi attesi, utilizzando il sistema informativo ospedaliero della Regione Lazio, grazie alla collaborazione con l'ex- Osservatorio Epidemiologico Regionale (ora Agenzia di Sanità Pubblica);
- sulla base della distribuzione attesa dei casi di ogni singola neoplasia d'interesse per sesso ed età, è stato messo a punto il piano di campionamento (casuale e stratificato) del gruppo di controlli di popolazione;
- è stata assunta una ricercatrice a contratto per il coordinamento della rete ospedaliera di segnalazione dei casi.

- **Progetto Leonardo Da Vinci - Cytotrain**

Responsabile scientifico
Margherita Branca (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto nel corso del 2000 è stato ultimato. Esso ha sviluppato un modello trasnazionale di formazione per il personale medico e non medico coinvolto in attività di screening per il cervico-carcinoma. Sono stati elaborati i seguenti prodotti:

- manuale delle procedure del Pap test;
- manuale sul controllo e miglioramento continuo di qualità nei laboratori impegnati nella citologia da screening cervicale;
- cd-rom della terminologia equivalente per la refertazione degli strisci cervicali;
- registro delle attività di formazione dei citotecnici ;
- guida pratica per i docenti dei corsi di formazione sullo screening del cervico-carcinoma;
- cd-rom interattivo di immagini citologiche cervico-vaginali.

- **Rapid detection of transnational foodborne viral infection and elucidation of transmission routes through molecular tracing and development of a common database**

Responsabile scientifico
Laura Toti (Laboratorio di Alimenti)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto si propone di studiare l'importanza dei virus enterici come causa di malattie in Europa, con speciale riguardo a epidemie su scala internazionale dovute ai virus Norwalk e dell'epatite A, e di definire gli alimenti a maggior rischio riguardo la trasmissione degli agenti virali e il ruolo di questi ultimi nella diffusione delle malattie virali in relazione ai traffici internazionali.
Durante il primo anno le principali attività sono state:

- l'implementazione di uno studio epidemiologico pilota in Puglia;
- l'indagine su un'epidemia che riguardava 180 casi di malattia dovuta a NLV in un villaggio turistico in Basilicata; su 30 reperti clinici raccolti, in 22 veniva riscontrata presenza di NLV;

– la determinazione su 142 campioni di molluschi della presenza di virus dell'HAV per determinarne la presenza sul mercato; nel 12,7 % dei campioni veniva riscontrato presenza di HAV vitale.

- **Stability monitoring of certified reference materials**

Responsabile scientifico
Marina Patriarca (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta
Il progetto ha riguardato il monitoraggio della stabilità del contenuto di calcio (Ca), litio (Li) e magnesio (Mg) in un materiale certificato di riferimento a base di siero umano (BCR CRM 304) prodotto dal Bureau Communautaire de Reference dell'Unione Europea per un periodo complessivo di cinque anni. Le concentrazioni di Ca, Li e Mg sono state determinate in quattro diverse occasioni. In ciascuna occasione, per ogni elemento, i tre campioni da analizzare sono stati estratti in modo casuale dal lotto conservato a –20°C presso l'Institute of Reference Materials and Methods (IRMM). Per la determinazione sono stati utilizzati metodi di riferimento basati sulla spettrometria di assorbimento atomico con atomizzazione in fiamma. La taratura per la grandezza concentrazione è stata ottenuta utilizzando standard primari e la tecnica del bracketing.
Nelle quattro occasioni, è stato sempre utilizzato lo stesso strumento, da parte dello stesso operatore. Le caratteristiche di esattezza dei metodi sono state confermate ogni volta mediante l'analisi di un materiale di riferimento in matrice di siero umano certificato dallo statunitense National Institute of Standards and Technology (SRM 909a, SRM 909b).
L'esame dei risultati ottenuti nelle successive occasioni non ha messo in evidenza scostamenti sistematici dai valori certificati per il Ca, nel 1986, e per il Li e il Mg nel 1992. Questi dati hanno confermato la stabilità del titolo degli analiti nel siero rispettivamente a 14 anni dalla certificazione, per il Ca, e a 8 anni dalla certificazione per il Li e il Mg.
La disponibilità di questi materiali di riferimento certificati garantisce la riferibilità al Sistema internazionale delle misure eseguite in medicina di laboratorio.

- **Stima della prevalenza di tumori nei Paesi europei, Europreval BIOMED 2**

Responsabile scientifico
Riccardo Capocaccia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Lo studio, si propone di fornire stime di prevalenza, aggiornate al 2000, relativa ai principali tumori nei Paesi europei. In rapporto con lo studio EUROCARE e alla rete di 47 Registri tumori coinvolti nello studio della sopravvivenza, lo studio ha operato una ulteriore raccolta di dati di popolazione e di mortalità per tutti i Paesi europei, acquisendo la banca dati della WHO di Ginevra. Nel corso del 2000 è stata completata l'analisi dei dati di prevalenza osservata nelle aree dei Registri tumori europei. È partito un progetto di pubblicazione dei risultati mediante una serie di articoli, che saranno scritti in collaborazione con ricercatori degli altri Paesi partecipanti al progetto. È iniziato il lavoro di stima della prevalenza e dell'incidenza a livello nazionale nei Paesi europei, a partire dai dati di mortalità e sopravvivenza.

- **Studio comparativo della sopravvivenza per tumore in Europa EUROCARE - BIOMED**

Responsabile scientifico
Riccardo Capocaccia, Arduino Verdecchia (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Lo studio, ormai alla terza edizione di finanziamento BIOMED, ha raccolto dati individuali di sopravvivenza da 47 Registri tumori in 17 Paesi europei per circa 3,5 milioni di casi di tumore diagnosticati tra il 1978 e il 1992. La gestione dello studio EUROCARE è condivisa tra l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori a Milano, per responsabilità di conduzione e competenza oncologica, e l'Istituto Superiore di Sanità, come centro di analisi statistica e responsabilità dei dati. Lo studio ha prodotto, per la prima volta in Europa stime di sopravvivenza confrontabili tra aree e Paesi

per casi diagnosticati 1978-1995. Studi *ad hoc* su campione di casi sono stati condotti raccogliendo dettagliati dati sulla diagnosi e sul trattamento in varie aree, tesi a spiegare le differenze di sopravvivenza riscontrate.
È stato pubblicato un aggiornamento della sopravvivenza in Europa per il periodo di diagnosi 1985 - 1989. Sono proseguite le analisi della sopravvivenza per i pazienti di tumore nei Paesi europei diagnosticati nel periodo 1978-1989. Oltre allo studio sistematico della sopravvivenza dei tumori infantili, è stata portata a termine una analisi preliminare delle differenze di sopravvivenza osservate nelle popolazioni degli Stati Uniti rispetto a quelle europee. È stato approfondito lo studio dei determinanti della variabilità della sopravvivenza in Europa per i tumori colorettali e per quelli della mammella. Nel corso del 2000 è stata condotta la raccolta dei dati relativi al periodo di incidenza 1990-1994, con estensione del follow-up al 1999. Al termine di tale operazione, la banca dati EUROCARE contiene informazioni relative a più di 5 milioni di pazienti, provenienti da 22 Paesi europei. Allo scopo di agevolare il controllo, la validazione, e l'analisi di tali informazioni, è stata progettata ed è in corso di sviluppo una nuova base di dati localizzata su un server dedicato e dotata di nuove procedure di gestione e analisi.

- **Studio di vaccini terapeutici per l'infezione cronica da virus dell'epatite B in modelli preclinici**

Responsabile scientifico
Maria Rapicetta (Laboratorio di Virologia)

Sintesi dell'attività svolta
L'attività del gruppo nell'ambito del progetto della Comunità Europea "Design of therapeutical vaccines against chronic hepatitis B virus (HBV) infection in preclinical models" (Biotechnology programme) è stata focalizzata all'applicazione del modello WHV/Marmota monax per lo studio e la valutazione della risposta protettiva a trattamenti vaccinali con l'utilizzazione di vaccini contenenti varie subunità proteiche e formulazioni includenti differenti metodi di adiuvazione. In particolare sono state valutate formulazioni basate su preparazioni proteiche includenti le proteine Pre-S1/preS2/S prodotte mediante espressione nel sistema CHO. Sono state utilizzate differenti formulazioni (particelle unicellulari, virosomi). Sono state messe a punto metodologie per il rilevamento specifico delle risposte immunologiche umorali e cellulo mediate e i metodi di valutazione dei marcatori patologici dopo "challenge" virale (istopatologia, esame ecografico).
È stata osservata sieroconversione negli animali vaccinati con vaccino derivato da HBV (CHO-HBsAg). È stata pertanto dimostrata la possibilità di utilizzare il modello animale Marmota monax per studi di valutazione di vaccini per uso umano.
La valutazione dell'immunità protettiva è stata effettuata con la standardizzazione di un inoculo virale, per le prove "challenge"; caratterizzato per quasispecie virale e presenza di mutanti virali.
Il modello WHV Marmota monax è stato inoltre utilizzato per la valutazione di preparazioni sperimentali di vaccino anti HDV.

- **Thematic network "European organisers of external quality assessment/proficiency testing schemes related to occupational and environmental laboratory medicine"**

Responsabile scientifico
Antonio Menditto (Laboratorio di Biochimica Clinica)

Sintesi dell'attività svolta
Le attività svolte hanno riguardato lo sviluppo di standard di performance per la misurazione di Pb nel sangue e Al nel siero, il coordinamento di attività nazionali e lo sviluppo di attività collaborative tra i partner.
Si è data priorità allo sviluppo di standard di performance per il Pb nel sangue e l'Al nel siero poiché il monitoraggio dell'esposizione a Pb e Al sono oggetto rispettivamente della Direttiva 98/24/EC e della Risoluzione del Consiglio 86/C184/04 dell'Unione Europea. A questo scopo, sono stati confrontati i limiti imposti o raccomandati dalle legislazioni nazionali e gli standard di performance utilizzati nei diversi programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ).
Per quanto riguarda il coordinamento delle attività nazionali, è stato organizzato, dall'Istituto Superiore di Sanità a Roma il 4 ottobre 2000, un convegno sul tema "La qualità delle analisi di laboratorio in

medicina preventiva, ambientale e occupazionale". Nell'ambito del convegno sono stati trattati i seguenti temi:

- riconoscimento della competenza dei laboratori;
- criteri per la valutazione dei metodi analitici;
- studio dell'incertezza di misura nella determinazione dell'alluminio nel siero;
- programmi di VEQ in medicina occupazionale, ambientale e preventiva, nel contesto italiano e europeo.

Per quanto riguarda le attività collaborative è stato sviluppato un questionario comune per raccogliere informazioni sullo stato dell'arte e le necessità dei laboratori che operano nel settore. Inoltre, in collaborazione con il partner tedesco, è stato svolto un programma per l'assegnazione del titolo a materiali di riferimento per schemi di VEQ.

- **Validation and standardisation of diagnostic polymerase chain reaction for detection of foodborne pathogens**

  Responsabile scientifico
  Laura Toti (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono state discusse le modalità di organizzazione dei ring test in base alle metodiche PCR da impiegarsi per la determinazione dei più importanti microrganismi causa di malattia. I risultati di tali ring test saranno utilizzati per definire metodi ISO da impiegarsi come metodi ufficiali per il controllo rapido delle contaminazioni microbiche degli alimenti.

World Health Organization

- **Characterization of polio and other enteroviruses associated with paralytic disease in Italy, Albania and Malta**

  Responsabile scientifico
  Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il programma di sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (AFP) in Italia, é proseguito nell'anno 2000 sulla base delle linee guida della WHO. L'obiettivo è certificare che l'Italia è un paese «polio free» e di verificare quindi l'assenza di poliomielite dovuta a poliovirus selvaggi. I 20 centri regionali di referenza hanno svolto le indagini epidemiologiche sui casi di AFP notificati dagli ospedali della rete e hanno provveduto alla raccolta tempestiva dei campioni clinici, successivamente inviati all'Istituto per le indagini virologiche. In qualità di centro di referenza WHO per la ricerca e la sorveglianza della poliomielite in Albania, Bosnia, Kosovo e Malta, l'Istituto è stato coinvolto nelle indagini virologiche (isolamenti e caratterizzazione di poliovirus e altri enterovirus e determinazione della risposta anticorpale verso i poliovirus) sui casi di AFP notificati in questi Paesi durante il 2000.

- **Characterization of polio and other enteroviruses from healthy children, environmental samples and immunodeficient patients. Role of the gut mucosal immunity (IGA) in resistance to infection**

  Responsabile scientifico
  Lucia Fiore (Laboratorio di Virologia)

  Sintesi dell'attività svolta
  Sono stati effettuati nel 2000 studi per la ricerca di poliovirus selvaggi nei campioni di feci prelevati da bambini sani e in campioni ambientali Lo studio é stato svolto in collaborazione con Istituti di igiene universitari. Sono state raccolte feci da 1600 bambini di età compresa tra 0 e 5 anni residenti in diverse città italiane e sono stati raccolti circa 300 campioni di liquami prelevati in 10 regioni italiane. Le indagini virologiche sono ancora in corso. Sono stati prodotti e caratterizzati anticorpi monoclonali di classe IgA verso i sierotipi 2 e 3 di poliovirus.

PROGETTI NON COPERTI DA FINANZIAMENTI

Si tratta di linee di ricerca libera, senza apporto finanziario, scaturite da problematiche sanitarie emergenti:

- **Elettroretinografia maculare e patologia neurosensoriale visiva**

  Responsabile scientifico
  Antonello Fadda (Laboratorio di Ingegneria Biomedica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il lavoro di sviluppo strumentazione iniziato nel 1999 si è concluso ed è quindi iniziata la sperimentazione clinica di un nuovo stimolatore a diodi led, in grado di produrre un flicker eterocromatico in condizioni strettamente controllate, che permettono di sintetizzare stimoli selettivi rispetto alla varie popolazioni di coni della retina. I primi risultati raccolti sono in accordo con gli scarsi dati disponibili in letteratura e consentono di pianificare un originale lavoro di ricerca nel campo delle patologie retiniche. L'analisi dei dati precedentemente raccolti con la tecnica del flicker monospettrale ha intanto permesso di completare un importante lavoro sui correlati elettrofisiologici della Age-Related Maculopathy (ARM). Il sistema di adattometria dinamica realizzato nel 1999 è ora intensamente utilizzato ed è iniziata l'analisi dei dati raccolti.
  È proseguita l'elaborazione dei dati elettrofisiologici visivi ottenuti su modelli animali nell'ambito delle ricerche farmacologiche. Sono stati sviluppati appositi programmi per l'elaborazione dei segnali nel dominio del tempo e della frequenza. Ancora nel campo della ricerca farmacologica è stato realizzato un pacemaker cardiaco impiantabile per ratto, che ha consentito di indagare in modo originale gli effetti di farmaci beta-bloccanti *in vivo*.

- **Epidemiologia delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae***

  Responsabile scientifico
  Marta Luisa Ciofi degli Atti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Dal 1997 è stata condotta in sette regioni italiane una sorveglianza attiva delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* (Hi). È stato definito come caso un paziente con malattia clinicamente compatibile e isolamento di Hi da un sito normalmente sterile, o positività del test di agglutinazione al lattice su liquor. Al termine di ogni anno le notifiche vengono integrate con quelle provenienti dalla sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche, e, limitatamente ai casi di meningite da Hi nei bambini al di sotto dei cinque anni, con le diagnosi ICD9 di dimissione ospedaliera. Nel 2000 è continuato il trend in decremento già osservato nel 1999, e attribuibile all'aumento della copertura vaccinale verso *l'Haemophilus influenzae* type B(Hib). Sono stati identificati 37 casi, di cui 17 in bambini fino a cinque anni di età. La percentuale di casi con isolamento colturale è stata dell'82%; mentre il sierotipo è noto per l'80% dei pazienti. I casi confermati da Hib sono stati 19, con un'età mediana di 25 mesi e nessun decesso.

- **GIMEMA: registro nazionale delle emopatie maligne dell'adulto**

  Responsabile scientifico
  Maria Antonietta Stazi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È proseguita nel 2000 l'attività di registrazione dei casi di emopatie maligne dell'adulto. Tale attività è stata condotta in collaborazione con la cattedra di Ematologia dell'Università degli studi "La Sapienza" di Roma.
  Nell'ambito di questo progetto, è stato concluso l'arruolamento dei pazienti per lo studio sulla associazione tra HCV e malattie linfoproliferative.

Si tratta di uno studio caso controllo multicentrico su base ospedaliera e su casi incidenti. Lo studio è limitato a soggetti di età compresa tra 15 e 80 anni. Sono stati arruolati 430 soggetti con Linfoma di Hodgkin, 430 con Linfoma non Hodgkin, 335 soggetti con leucemie e 260 controlli.

- **Linee guida per una buona pratica epidemiologica**

Responsabili scientifici
Silvia Declich, Francesco Rosmini, Giuseppe Traversa (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Nel corso del 2000 è stata elaborata una prima bozza delle linee guida. Sulla base delle indicazioni e dei commenti acquisiti ne è stata completata una versione successiva. Quest'ultima è stata quindi presentata al seminario "Etica, confidenzialità e buona pratica epidemiologica" tenutosi a Roma il 18 ottobre 2000, organizzato dall'Istituto e dall'Associazione Italiana di Epidemiologia.

- **Modelli tridimensionali nello studio della biologia dei tumori**

Responsabile scientifico
Maria Teresa Santini (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta
È stata realizzata la crescita di sferoidi multicellulari tridimensionali a partire da linee tumorali umane stabilizzate *in vitro* di differente istotipo (HT29, adenocarcinoma del colon e MG-63, osteosarcoma). Gli sferoidi sono stati irradiati con radiazioni ionizzanti a varie dosi, sono stati raccolti a differenti giorni dall'irradiamento e ne sono state valutate la cinetica di crescita, la distribuzione delle varie fasi del ciclo cellulare (mediante analisi al citofluorimetro del DNA) e le caratteristiche morfologiche. È stata inoltre valutata l'espressione delle principali proteine apoptotiche ("bcl-2 family") mediante western blotting. I risulati ottenuti hanno dimostrato che sferoidi di differente istotipo presentano una differente cinetica di crescita dopo irradiamento e differenti caratteristiche ultrastrutturali. Sono inoltre continuate le misure di 1H-NMR, su sferoidi irradiati e non, al fine di determinare il loro profilo energetico/strutturale. I risultati ottenuti suggeriscono che gli sferoidi possono rappresentare un modello sperimentale più valido per studiare la biologia dei tumori.

- **Modelli *in vitro* della malattia di Alzheimer: studio del ruolo della componente gliale nella tossicità della β-amiloide**

Responsabile scientifico
Fiorella Malchiodi Albedi (Laboratorio di Ultrastrutture)

Sintesi dell'attività svolta
È proseguito nel 2000 lo studio del ruolo degli elementi astrocitari nella neurodegenerazione in corso di malattia di Alzheimer, utilizzando modelli *in vitro*. I risultati ottenuti in precedenza mostravano un aumento di apoptosi con la tecnica TUNEL in neuroni condizionati da glia trattata con il peptide beta amiloideo 25-35. Tali risultati sono stati confermati per il peptide 1-42; l'apoptosi è stata ulteriormente studiata evidenziando la condensazione della cromatina con lo ioduro di propidio. È stata inoltre studiata la produzione di PGE2 e di nitrossido, che non hanno mostrato alterazioni rispetto ai controlli; la determinazione della lattato-deidrogenasi (LDH) nel sovranatante non ha mostrato citotossicità dei peptidi amiloidei verso gli astrociti; studi citofluorimetrici hanno confermato l'aumento di espressione della proteina S100beta negli astrociti trattati, avvalorando l'ipotesi che l'aumento di apoptosi sia imputabile a tale proteina. I risultati descritti suggeriscono un coinvolgimento astrocitario nella neurodegenerazione dell'Alzheimer.
È stato inoltre studiato il ruolo degli astrociti in altri fenomeni di danno neuronale, come l'eccitotossicità. È stata misurata la mortalità cellulare in seguito a trattamento con N-metil-d-aspartato (NMDA), confrontando colture neuronali pure e co-colture neuronali/astrocitarie. I risultati preliminari suggeriscono una maggiore suscettibilità delle co-colture, dato ulteriormente confortato dall'osservazione che i neuroni differenziati in presenza degli astrociti rispondono all'NMDA con un aumento del calcio intracellulare più marcato rispetto ai neuroni coltivati in assenza di astrociti.

- **Rostat morbidity data sources project: methodologies for producing EU-wide comparable disease-specific morbidity data: development of an electronic inventory of data sources**

  Responsabile scientifico
  Susanna Conti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il Progetto consiste nell'elaborazione di metodologie per la messa a punto di un data base elettronico per un sistema di comparazione della morbidità a livello europeo.
  I due principali filoni di attività sono stati:
  - reperire e fornire al coordinatore del progetto europeo informazioni analitiche sulle fonti di dati esistenti in Italia su mortalità generale e per causa, tumori, malattie cardiovascolari, malattie infettive, aborti, registri di malattie, ammissioni/dimissioni ospedaliere.
  - contribuire all'impostazione logica della base di dati sulle fonti di dati esistenti in Europa sui suddetti argomenti.

Registro nazionale dei casi di *Legionellosi*

Responsabile scientifico
Maria Cristina Rota (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
La legionellosi in Italia è una malattia soggetta a obbligo di notifica nella Classe II, ma viene anche sorvegliata da un sistema di segnalazione che raccoglie informazioni più dettagliate in un registro nazionale circa la possibile fonte di infezione, il quadro clinico e l'accertamento eziologico di ogni caso. Nel 2000 sono pervenute all'Istituto 173 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 152 confermati e 21 presunti. La letalità è stata del 12%.
Le caratteristiche dei pazienti sono molto simili a quelle degli anni precedenti; l'analisi in base alla distribuzione per età dimostra che oltre il 60% dei casi ha superato i 50 anni e che l'età media dei pazienti è di 54 anni, con un range compreso tra 5 e 91 anni.
Il 71% dei casi di legionellosi è di sesso maschile e quindi il rapporto maschi/femmine è 2,4:1. Il 20% dei casi è di origine nosocomiale, il 13% è associato a viaggi e il rimanente 67% è di origine comunitaria. La diagnosi è stata effettuata nella maggior parte dei casi mediante rilevazione dell'antigene solubile urinario.

- **Sorveglianza delle infezioni da *Salmonella* e da *E. coli* produttori di verotossina**

  Responsabile scientifico
  Alberto Eugenio Tozzi (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel 2000 il funzionamento e la struttura del sistema di sorveglianza Enter-Net Italia sono stati ulteriormente migliorati attraverso la standardizzazione dei metodi di sorveglianza intrapresa a vari livelli, sia per quanto riguarda gli aspetti microbiologici che epidemiologici. In particolare, sono state armonizzate le modalità di raccolta e di archiviazione dei dati, è stato verificato il flusso delle informazioni e degli stipiti batterici tra laboratori periferici e laboratori di riferimento, è stato perfezionato il software dedicato. Anche la qualità dei dati e la tempestività con cui vengono trasmessi all'Istituto risultano notevolmente migliorate, permettendo così di svolgere analisi più approfondite nei report periodici per il feed-back delle informazioni ai laboratori partecipanti.
  Durante il 2000, la soluzione di uno dei maggiori punti deboli del sistema, ovvero l'utilizzo di un archivio in formato standard per la raccolta delle notifiche da parte di tutti i laboratori delle rete, ha consentito il periodico invio dei dati relativi all'Italia al centro di coordinamento europeo di Londra. Di conseguenza, dopo molto tempo, il report del sistema di sorveglianza internazionale riporta regolarmente anche i dati relativi ai sierotipi di *Salmonella* circolanti nel nostro Paese, che in passato erano abitualmente assenti.
  Il consolidamento della rete ha inoltre consentito la regolare circolazione di messaggi di allerta, provenienti dal coordinamento europeo, a tutti i laboratori della rete italiana allo scopo di identificare

rapidamente eventuali episodi di interesse internazionale. Nel 2000 è stato evidenziato un evento epidemico a livello internazionale che ha interessato l'Italia e che è risultato associato a un viaggio avvenuto in Tunisia da parte di studenti universitari pugliesi.
I risultati storici disponibili sulla sorveglianza delle infezioni da *Salmonella* e da *E. coli* produttori di verotossina (VTEC) sono disponibili sul web dell'Istituto all'indirizzo:
http://www.iss.it/laboratori/leb/enternet/enternetalia.htm.
Per l'attività relativa alle infezioni da VTEC durante il 2000 è stata pubblicata una newsletter inviata a circa 600 ricercatori in tutto il mondo e disponibili al sito:
http://www.iss.it/laboratori/leb/vtec/vtec.htm.

- **Sorveglianza delle meningiti batteriche**

Responsabile scientifico
Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
La sorveglianza sulle meningiti batteriche, grazie alla collaborazione degli assessorati alla sanità regionali, ha ottenuto un miglioramento della qualità e dell'accuratezza dei dati, permettendo di tracciare un profilo più preciso degli agenti patogeni responsabili. Il sistema di sorveglianza si è dunque rilevato un utile strumento per migliorare la conoscenza del fenomeno.
Obiettivi:
- quantificare il contributo relativo ai diversi agenti batterici (*Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae,* batteri del genere *Listeria, Streptococcus agalactiae* (GBS), *Mycobacterium tubercolosis* e *Streptococcus pneumoniae*) nell'eziologia delle meningiti batteriche;
- definire in modo più puntuale le caratteristiche epidemiologiche;
- raccogliere e tipizzare i ceppi di *Neisseria meningitidis* e di *Haemophilus influenzae*, analizzandone la suscettibilità agli antimicrobici;
- monitorare l'esecuzione della chemioprofilassi nei soggetti che hanno avuto contatti con il caso di meningite e identificare eventuali casi secondari di infezione.

La scheda di sorveglianza per i casi confermati di meningite batterica, che non sostituisce la notifica di meningite effettuata tramite il Modello 15, viene inviata dalla Direzione generale dell'ospedale di ricovero, all'Assessorato alla Sanità, al Ministero della Sanità e all'Istituto.

- **Stima del rischio di trasmissione di infezioni attraverso il sangue in Italia**

Responsabile scientifico
Maria Elena Tosti (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

Sintesi dell'attività svolta
Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'incidenza dei maggiori agenti a trasmissione ematica (HIV, HBV, HCV e Sifilide) tra i donatori di sangue italiani e, sulla base di questi dati di incidenza, di calcolare il rischio di infezione tra i soggetti che ricevono il sangue attraverso trasfusioni.
È stato disegnato uno studio di coorte retrospettivo condotto tra i donatori periodici, in sei centri trasfusionali italiani nel periodo 1994-1999. Sono stati arruolati tutti quei donatori che sono risultati negativi a tutti i marker nel corso della prima donazione effettuata nel periodo suddetto; in questa popolazione è stata stimata l'incidenza di infezioni da HIV, HBV, HCV e Sifilide. Utilizzando poi un modello che si basa su questa incidenza stimata e sulla lunghezza dei periodi finestra specifici delle infezioni, è stato calcolato il rischio residuo di infezione tra i trasfusi (incidence/window period model).
Questo studio ha evidenziato che in Italia il rischio di acquisire infezioni attraverso il sangue è basso ed è comparabile con quello stimato in altri Paesi occidentali attraverso lo stesso modello. Inoltre il rischio stimato attraverso lo studio dei donatori di sangue è più basso di quello ottenuto attraverso studi di follow-up condotti direttamente sui trasfusi in Italia, e questo è risultato evidente soprattutto per l'infezione da HCV; ciò suggerisce che la trasfusione di sangue può essere chiamata in causa solo per una frazione delle infezioni e che molti dei nuovi casi sono attribuibili ad altre fonti di infezioni, specialmente la trasmissione nosocomiale.
Da questo studio è emerso anche che l'introduzione di nuovi test di screening (come il NAT) sui donatori di sangue può ridurre ulteriormente il rischio residuo di infezioni post-trasfusionali fino al 40-80%.

- **Studio sulle infezioni ospedaliere in terapia intensiva neonatale: utilità di punteggi di gravità clinica**

  Responsabile scientifico
  Maria Luisa Moro (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  È stata completata l'analisi dello studio su punteggi di gravità clinica (SNAP, Score for Neonatal Acute Physiology, e CRIB, Clinical Risk Index Babies) e infezioni ospedaliere. Sono stati inclusi nell'analisi 2110 neonati di 18 diversi centri di terapia intensiva neonatale per i quali sono state rilevate all'ingresso informazioni sulla gravità clinica e, durante la degenza, dati sulle procedure invasive effettuate sulla insorgenza di infezioni e sull'esito del ricovero. Lo SNAP e il CRIB sono risultati essere ambedue buoni predittori del rischio di morte, anche se il CRIB ha una migliore predittività (Area sotto la curva ROC (Receiver, Operating Characteristic curve) per il CRIB 0,866, per lo SNAP 0,769). Lo stesso risultato si è ottenuto quando il CRIB come predittore del rischio di morte è stato analizzato nei 17 centri che avevano un numero di casi sufficienti per l'analisi stratificata.
  Il CRIB è stato quindi valutato come predittore del rischio di infezioni ospedaliere; l'analisi ha evidenziato che tale punteggio non era predittivo né delle infezioni globalmente considerate, né di specifici siti di infezione, né di infezioni insorte precocemente vs. infezioni tardive. L'analisi ha anche evidenziato che ciò dipendeva da una grande variabilità tra centri della capacità predittiva del CRIB.

- **Studio di sieroprevalenza europeo (ESEN)**

  Responsabile scientifico
  Stefania Salmaso (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  Nel corso del 2000 si è concluso il progetto ESEN (European Sero-Epidemiology Network) iniziato nel marzo 1996 nell'ambito del programma Biomed 2 della Comunità Europea, con l'obiettivo di coordinare e armonizzare la sorveglianza sierologica dell'immunità verso alcune malattie prevenibili da vaccino in sei Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Inghilterra, Olanda e Danimarca).
  Nella prima fase del progetto sono stati standardizzati i metodi di laboratorio utilizzati da ciascun paese per la diagnosi di morbillo, rosolia, parotite, difterite e pertosse; successivamente sono stati messi a confronto i risultati standardizzati di sieroprevalenza per le cinque malattie ottenuti dai vari centri partecipanti al progetto.
  I risultati sono già stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione su riviste internazionali.
  È stato approvata una seconda fase del progetto (ESEN2) che prevede la partecipazione di un maggior numero di Paesi europei e l'ampliamento dello studio della sieroepidemiologia alla varicella e all'epatite A e B.

- **Studi e sorveglianza della epidemia di febbre emorragica dovuta a Ebola nel Nord Uganda**

  Responsabile scientifico
  Silvia Declich (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica)

  Sintesi dell'attività svolta
  A seguito di un'epidemia di febbre emorragica da virus Ebola nel distretto di Gulu nel Nord Uganda, viene dichiarato lo stato epidemico e il Ministero della Sanità ugandese richiede alla WHO di coordinare un team internazionale.
  L'Istituto, presente in Uganda dal 1993 con un Progetto di ricerca e cooperazione sulle infezioni da HIV, partecipa a questa operazione per quattro mesi (ottobre 2000 - gennaio 2001) con due biologi e cinque medici in Uganda e un team che collabora attivamente da Roma.
  L'Istituto partecipa al sistema di sorveglianza organizzato allo scopo di determinare l'estensione dell'epidemia, rilevare i focolai e identificare precocemente i casi e collabora agli studi epidemiologici condotti per migliorare le scarse conoscenze sull'infezione da Ebola e quindi migliorare il controllo di potenziali nuove epidemie.

- **Valutazione della sicurezza d'uso di alimenti transgenici di origine vegetale a confronto con la controparte tradizionale**

  Responsabile scientifico
  Marina Miraglia (Laboratorio di Alimenti)

  Sintesi dell'attività svolta
  Il progetto ha riguardato lo sviluppo della diagnostica per la individuazione della presenza e per la quantificazione di organismi geneticamente modificati (OGM) e loro derivati in alimenti e mangimi. Sulla base della normativa vigente a livello comunitario e nazionale, infatti, è previsto il controllo degli OGM in alimenti e mangimi. In particolare, per quanto riguarda gli alimenti il controllo dovrà interessare sia il rispetto degli obblighi di etichettatura sul prodotto finito relativamente agli OGM autorizzati sul territorio nazionale, sia l'assenza degli OGM non autorizzati nella materia prima e nel prodotto finito. Sono state pertanto individuate le metodiche sia qualitative che quantitative per le più comuni tipologie di prodotti finiti contenenti i derivati degli OGM attualmente autorizzati sul territorio nazionale. Inoltre sono state individuate le idonee metodiche per alcuni OGM non autorizzati, potenzialmente presenti sul territorio, laddove è stato possibile acquisire le necessarie informazioni circa la modificazione genetica effettuata.

PAGINA BIANCA

Attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza

PAGINA BIANCA

INTRODUZIONE

Le attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza dell'Istituto sono da sempre complementari a quelle della ricerca e riguardano una estesa varietà di settori. Oltre al dato quantitativo che registra la diversa tipologia degli interventi effettuati (controlli, pareri, certificazioni e ispezioni), si è ritenuto utile riportare una selezione di contributi su alcuni degli ambiti di intervento dell'Istituto per la tutela e la promozione della salute pubblica. In particolare, sono state messe in rilievo le attività di accertamento curate dall'Istituto sui farmaci di nuova istituzione, quelle esercitate dal Centro Nazionale Trapianti, gli studi per lo sviluppo di nuove strategie vaccinali antitumorali, le attività di sorveglianza delle malattie infettive, la distribuzione dei casi di AIDS e l'attività di counselling del telefono verde AIDS.

Si è voluto dare conto anche degli interventi effettuati dall'Istituto sul fronte delle malattie parassitarie, descrivendo le strategie di controllo e sorveglianza intraprese in vari contesti epidemiologici nazionali e internazionali. Infine, è stato considerato l'obiettivo sanitario della radioprotezione sul quale hanno puntato le attività istituzionali di consulenza sulle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

È ormai consuetudine introdurre le attività di prevenzione, controllo, sorveglianza e consulenza dell'Istituto con una rassegna della normativa più recente in materia. Si segnalano qui di seguito i provvedimenti emanati nel 2000 che hanno ampliato le competenze dell'Istituto, con l'indicazione del tipo di attività dell'Istituto che essi regolano:

- DM Sanità 7 gennaio 2000 (*GU* n. 59 dell'11 marzo 2000, SO).
  Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica della encefalopatia spongiforme bovina (BSE).
  Art. 1: l'ISS fa parte del sistema; art. 17: l'ISS organizza prove interlaboratorio per la verifica e messa a punto di tecniche diagnostiche.

- DL.vo 23 febbraio 2000, n. 38 (*GU* n. 50 del 1° marzo 2000).
  Disposizioni in materia di assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, a norma dell'articolo 55, comma 1, della Legge 17 maggio 1999, n. 144.
  Art. 10: l'ISS fa parte della Commissione Scientifica.

- OM Sanità 24 febbraio 2000 (*GU* n. 51 del 2 marzo 2000).
  Modificazione all'OM 20 novembre 1998, concernente il proseguimento del "Multitrattamento Di Bella".
  Premessa: l'ISS collabora.

- DM Sanità 6 marzo 2000 (*GU* n. 70 del 24 marzo 2000).
  Modifiche e integrazioni alle tariffe dei servizi resi a pagamento dall'Istituto Superiore di Sanità.
- DPR 8 marzo 2000 (*GU* n. 248 del 23 ottobre 2000, SO n. 174).
  Progetto obiettivo "AIDS 1998-2000".
  Punto 6: ricerca ISS.

- DM Ambiente 18 aprile 2000, n. 309 (*GU* n. 254 del 30 ottobre 2000).
  Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sui Rifiuti, di cui all'art. 26, comma 4, del DL.vo 5 febbraio 1997.
  Art. 6: supporto tecnico-scientifico dell'ISS.

- DL.vo 26 maggio 2000, n. 241 (*GU* n. 203 del 31 agosto 2000, SO).
  Attuazione della direttiva 96/29/EURATOM in materia di protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti.
  Art. 10 c.3: due esperti designati dall'ISS per la Commissione Tecnica; Art. 26: sentito l'ISS.

- DM Sanità 20 luglio 2000 (*GU* n. 240 del 1° settembre 2000, SO n. 141).
  Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer.
  Preambolo: collaborazione ISS.

- DM Sanità 4 agosto 2000 (*GU* n. 250 del 25 ottobre 2000).
  Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione del controllo di Stato del vaccino antitifico orale, ceppo Ty21a.
  Premessa, Art. 1, Art. 3: l'ISS effettua controlli.

- DM Sanità 4 agosto 2000 (*GU* n. 250 del 25 ottobre 2000).
  Procedure di controllo e relative modalità di esecuzione del controllo di Stato delle specialità medicinali derivate dal sangue o dal plasma umani contenenti C1 inattivatore umano (inibitore del C1 esterasi).
  Premessa, Art. 1: l'ISS effettua controlli.

- DM Ambiente 25 agosto 2000 (*GU* n. 223 del 23 settembre 2000, SO n. 258).
  Aggiornamento dei metodi di campionamento, analisi e valutazione degli inquinanti, ai sensi del DPR 24 maggio 1988, n. 203.
  Premessa: proposta dell'ISS.

CONTROLLI, PARERI, CERTIFICAZIONI E ISPEZIONI

L'Istituto svolge dalla sua 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), delle tecnologie biomediche.

Nel 2000 i laboratori e alcuni servizi dell'Istituto hanno eseguito complessivamente 20.691 controlli (Tabella 8) per i diversi settori di competenza, con un incremento degli interventi molto consistente rispetto al 1999, anno nel quale il numero era stato pari a 14.226.

Tabella 8. Attività di controllo, consulenza e intervento effettuata dai laboratori dell'ISS nel 2000

Laboratorio	Controlli	Pareri	Certificazioni	Ispezioni
Alimenti	602	157		24
Batteriologia e micologia medica	2.432	159	51	
Biochimica clinica	342	27		1
Biologia cellulare	1	218		1
Chimica del farmaco	526	313		
Ematologia e oncologia	2	60		
Epidemiologia e biostatistica	15	49		2
Farmacologia	2	100		1
Fisica		31		
Fisiopatologia di organo e di sistema		35		
Igiene ambientale	4.484	88	6	214
Immunologia	786	94		10
Ingegneria biomedica	21	58	50	41
Medicina veterinaria	1632	120	5	
Metabolismo e biochimica patologica	80	6		
Parassitologia	2.113	160		
Tossicologia applicata	602	505	130	79
Tossicologia comparata ed ecotossicologia	6.620	148		5
Ultrastrutture	41	21		
Virologia	390	126	274	
Totale	20.691	2.475	516	378

I pareri espressi nel 2000 (2.475) sono invece risultati inferiori a quelli del 1999 (2.612); tuttavia, l'attività di consulenza è stata di per sé di notevole impegno, anche se in molti casi è risultata strettamente correlata a quella di revisione e controllo.

Le certificazioni esaminate nel 2000 sono state 516 e hanno impegnato principalmente i laboratori di Ingegneria Biomedica (50) e Tossicologia Applicata (130).

Sono state inoltre effettuate 378 ispezioni che hanno richiesto, in maggiore misura, l'intervento dei laboratori di Igiene Ambientale (214) e Tossicologia Applicata (79).

CONTROLLO E ATTIVITÀ DI CONSULENZA SUI FARMACI

L'attuale normativa attribuisce all'Istituto Superiore di Sanità competenze specifiche per la definizione di efficacia, qualità e sicurezza d'uso dei farmaci in Italia.

Un ruolo rilevante deriva dalle attribuzioni della Legge n. 519/1973 (art.1, lettera c), riprese dal DPR 754/1994 (art.1, lettera c), che prevede l'acquisizione da parte del Ministero della Sanità di un parere dell'Istituto su qualità e sicurezza dei nuovi farmaci per autorizzarne l'avvio degli studi clinici di fase I in Italia. Attualmente, le procedure sono regolamentate da due decreti ministeriali del 1977, che tra l'altro prevedono una Commissione *ad hoc* che esamina le relazioni degli esperti dell'Istituto e definisce le condizioni per svolgere la sperimentazione e le misure da porre in atto a salvaguardia dei soggetti che saranno arruolati.

Gli studi clinici di fase I hanno una notevole rilevanza scientifica in quanto consentono la prima verifica sull'uomo delle ipotesi sulla tollerabilità di un nuovo farmaco, e in parte, sulla sua efficacia, formulate sulla base degli studi animali; e allo stesso tempo esse consentono una verifica dell'appropriatezza delle metodiche utilizzate negli studi di farmacologia e tossicologia preclinica. Inoltre, questi studi, per la loro finalità e modalità di esecuzione, contribuiscono notevolmente a migliorare la cultura del farmaco nella classe medica. È quindi importante incentivare questa attività di ricerca clinica in Italia, e l'Istituto si adopera al meglio per limitare i periodi di completamento dell'istruttoria. Oggi questi tempi sono contenuti entro 60 giorni. Negli ultimi anni, tuttavia, il numero di richieste si è notevolmente ridotto fino al numero di 4 nell'anno 2000 (contro le 20-40, fino al 1995). Tali richieste riguardano soprattutto prodotti per terapia genica e cellulare somatica. Nel periodo 1996-2000 sono arrivate 82 richieste, la cui istruttoria è stata completata in 50-60 giorni, cioè entro i tempi previsti dal DM 9 maggio 1995, n. 331. I risultati dell'attività della Commissione sono riportati in Tabella 9.

Tabella 9. Attività della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione negli anni 1996-2000

Attività	1996	1997	1998	1999	2000
Pratiche pervenute nell'anno	25	32	14	6	4
Istruttoria completata nel corso dell'anno	9	13	7	1	2
- *con parere favorevole*	10	12	5	1	2
- *con parere non favorevole*	2	3	1	-	-
Istruttoria completata negli anni successivi	16	19	7	-	-
- *con parere favorevole*	6	11	4	-	-
- *con parere non favorevole*	3	1	-	-	-
Restituite al Ministero	3	1	2	1	1

Già nel 1996 per favorire la preparazione della documentazione per le richieste di questi prodotti, soprattutto in oncologia e nel campo delle malattie rare, l'Istituto ha pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità linee guida specifiche per la preparazione della documentazione da presentare a corredo della domanda, disponibili anche sul sito Internet dell'Istituto, cui è stata data forza normativa con la Circolare n. 8 del 15 luglio 1997. Inoltre, al fine di facilitare la preparazione degli allegati da parte dei richiedenti, l'Istituto ha organizzato audizioni fra i propri esperti e quelli dei richiedenti prima della presentazione della domanda.

Gli esperti dell'Istituto hanno partecipato ai lavori di organismi nazionali (Commissione Unica del Farmaco e relative sottocommissioni, Consiglio Superiore di Sanità) e comunitari (Comitato per le

specialità medicinali dell'Agenzia europea del farmaco e relativi gruppi di lavoro), sia nella stesura dei rapporti di valutazione su efficacia, sicurezza e qualità dei farmaci sia contribuendo alla stesura delle linee guida sulle modalità di conduzione di questi studi.

L'esame dei dati dopo la commercializzazione rappresenta un momento di verifica dell'efficacia e della sicurezza d'impiego di un farmaco nelle reali condizioni di impiego e conseguentemente, per la stima definitiva del rapporto beneficio/rischio nonché per la inclusione nelle classi di rimborsabilità a carico dell'SSN. Gli esperti dell'Istituto sono stati spesso chiamati a fornire il proprio contributo a queste valutazioni in abito nazionale e comunitario e a proporre un programma di controllo sulla qualità dei medicinali in commercio.

ATTIVITÀ DI PRELIEVO E TRAPIANTO DI ORGANI

A norma della nuova legge sui trapianti (Legge 1° aprile 1999, n. 91), è stato istituto presso l'Istituto, con Decreto del Ministro della Sanità del 24 febbraio 2000, il Centro Nazionale Trapianti (CNT), l'organismo tecnico di riferimento per le attività di prelievo e trapianto in Italia.

Nel 2000 l'attività del Centro ha avuto come principale obiettivo l'applicazione della Legge n. 91 che prevede l'emanazione di ben 12 decreti attuativi. L'attuazione della legge ha portato all'istituzione, oltre al CNT, di un altro importante organismo di coordinamento quale la Consulta Nazionale e ha determinato l'avvio della rete informatica che collega in rete i Centri di riferimento per i trapianti, consentendo lo scambio di tutte le informazioni e la massima trasparenza del sistema, la costituzione della base di dati nazionale per la gestione delle liste d'attesa, l'avvio della raccolta e della registrazione della volontà dei cittadini presso le ASL, nonché l'assegnazione di borse di studio ad un nutrito gruppo di medici coordinatori delle donazioni. Tutti i dati ufficiali relativi alle attività di donazione e trapianto di organi in Italia sono reperibili nel sito www.sanita.it/trapianti.

Nel corso del 2000 il Centro ha elaborato alcune linee guida per la gestione delle liste di attesa e per il trapianto da donatore vivente; nel 2001 altre linee guida riguarderanno la valutazione della idoneità degli organi, l'accreditamento dei Centri di riferimento e la valutazione della qualità dei Centri trapianto.

Il numero delle donazioni e dei trapianti effettuati in Italia è raddoppiato negli ultimi cinque anni ed è aumentato del 4,3% nel 2000 rispetto al 1999, con un numero di 15,2 donatori per milione di abitanti. Dato, quest'ultimo, che ci vede in linea con la media europea (stimata tra i 15,5 e i 16 donatori per milione di abitanti). A questi risultati va aggiunto quello della qualità dei trapianti effettuati che, in termini di sopravvivenza, è tra le migliori d'Europa.

L'aumento delle donazioni non elimina, tuttavia, le differenze presenti tra il Nord (22,9 donatori per milione), il Centro (14,1 donatori per milione) e il Sud (6,0 donatori per milione) d'Italia. Rimane costante in queste aree la percentuale delle opposizioni alla donazione che riguardano circa il 30% dei soggetti nei quali sia stata accertata la morte encefalica (cioè dei potenziali donatori di organi). Dato questo accettabile seppure ancora lontano dal 23% proveniente dalla Spagna, il migliore a livello internazionale.

La Provincia Autonoma di Bolzano (34,6 donatori per milione) e l'Emilia Romagna (28,9 donatori per milione) occupano i primi due posti per numero di donatori, seguite dalla Liguria (24), dal Veneto (23,6), il Piemonte (22,8), la Toscana (21,8) e il Friuli-Venezia Giulia (21,1). Al di sotto dei 20 donatori per milione di abitanti la Lombardia (17,1), la Sardegna (13,3), la Basilicata (13,2), la Provincia Autonoma di Trento (12,7), l'Abruzzo e il Molise (12,4) e l'Umbria (10,8). Con meno di 10 donatori per milione di abitanti le Marche (8,2), la Puglia (8,1), il Lazio (6,8) e la Calabria (5,4). Chiudono la classifica la Campania (con 3,5 donatori per milione) e la Sicilia (2,7 donatori per milione).

In totale i trapianti nel 2000 sono stati 2.386, di cui 1.308 di rene (anche associato a fegato o cuore), 724 di fegato, 293 di cuore, 60 di polmone (anche associato a cuore) e 1 di pancreas.

I dati resi disponibili dai Centri interregionali per il trapianto indicano che la qualità dei trapianti è superiore a quella delle medie europee. Rilevante è stato il primo trapianto di mano e il primo trapianto di intestino tenue. Per quanto riguarda le liste di attesa (Tabella 10), i dati del 2000 sono: 6.858 pazienti aspettavano un rene, 986 il fegato, 706 il cuore e 176 un polmone. Le maggiori differenze tra trapianti effettuati e organi disponibili riguardano il rene (1.303 trapianti contro 6.858 pazienti in attesa) anche se il numero dei pazienti in lista è stabile da oltre 2 anni. Migliore è la situazione per quanto riguarda i trapianti di cuore (293 trapianti su 706 pazienti in attesa) e di fegato (724 trapianti su 986 pazienti in attesa).

Tabella 10. I trapianti in Italia (anno 2000)

Organo	Pazienti in lista d'attesa	Trapianti effettuati
Rene	6.858	1.303
Fegato	986	724
Cuore	706	293
Polmone	176	56
Cuore + polmone	43	4
Fegato + rene	10	4
Cuore + rene	5	1
Cuore + fegato	1	-
Pancreas	-	1

NUOVE STRATEGIE VACCINALI

L'identificazione di adiuvanti in grado di indurre o potenziare la risposta immune contro agenti infettivi o tumori rappresenta un'area di crescente interesse nel campo della ricerca biomedica. Una particolare attenzione viene dedicata al possibile utilizzo di citochine, sostanze normalmente prodotte dall'organismo, come adiuvanti naturali, grazie alla crescente comprensione dei meccanismi attraverso i quali le citochine sono in grado di regolare e modulare la risposta immune.

Tra tali sostanze, gli interferoni (IFN) di tipo I suscitano oggi un rinnovato interesse. Gli IFN sono citochine con potente attività antivirale, immunomodulatoria e antitumorale. Oggi gli IFN (soprattutto IFN-α) rappresentano le citochine che hanno registrato il più ampio utilizzo in terapie antitumorali, essendo utilizzati in più di 40 Paesi per il trattamento di più di 14 tipi di neoplasie umane.

Tuttavia, ancora non è chiaro se il corrente uso di IFN rappresenti la modalità migliore di trattamento, in termini sia di tollerabilità che di efficacia a lungo termine. Il complesso di studi condotti durante più di 20 anni in Istituto sui meccanismi di azione di IFN di tipo I, ha permesso di determinare che un'interazione di IFN con il sistema immune può svolgere un ruolo chiave nella generazione di una risposta antitumorale. La mole di informazione raggiunta nei modelli sperimentali in questi ultimi anni non ha però ancora trovato trasferimento a livello clinico.

Precedenti studi sull'importanza del ruolo svolto dagli IFN di tipo I nella generazione della risposta immune accanto alla recente dimostrazione, ottenuta anche nell'ambito dell'attività dell'ISS, della potente attività adiuvante di IFN-α nella generazione di cellule dendritiche umane a partire da monociti del sangue periferico, hanno condotto gruppi di ricerca dell'Istituto all'individuazione di nuove prospettive di uso clinico di IFN-α sia in campo oncologico che nel settore dello sviluppo di strategie vaccinali contro agenti infettivi e allo sviluppo di nuovi protocolli clinici di vaccinazione basati sull'uso di IFN di tipo I come adiuvante.

Un protocollo di sperimentazione clinica di fase II per la valutazione dell'effetto adiuvante di IFN-α associato a GM-CSF (Granulocyte - Macrophage - Colony Stimulating Factor) nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma con peptidi derivati dagli antigeni melanoma-associati MART-1 e gp100 verrà realizzato dall'Istituto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma e l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano. Tale protocollo clinico rappresenta il primo trial europeo di vaccinazione di pazienti con melanoma basato su peptidi tumore-specifici e l'uso di IFN-α come adiuvante e costituisce la componente principale del progetto recentemente approvato dal titolo: "*Nuove terapie antitumorali con Interferon: dalla ricerca di base al trial clinico con vaccini tumorali*" (Programmi speciali del Ministero della Sanità, Art. 12 bis, comma 6, DL.vo 229/99). La scelta del melanoma è giustificata dalla notevole rilevanza sanitaria di questa neoplasia e dalla particolare appropriatezza del melanoma come bersaglio per la sperimentazione di vaccini tumorali. Nel protocollo di vaccinazione verranno arruolati 92 pazienti, operati per melanoma al II stadio o con melanoma al IV stadio con malattia misurabile. L'interazione tra l'Istituto e i due centri clinici coinvolti convergerà nella realizzazione e nella valutazione dell'efficacia immunologica e clinica del protocollo di vaccinazione.

L'attività adiuvante di IFN-α in strategie di vaccinazione antivirale verrà valutata nell'ambito del progetto europeo, proposto e coordinato dall'Istituto, e recentemente approvato e finanziato dall'Unione Europea, dal titolo: "*Demonstration project: evaluation of the adjuvant activity of IFN-α in vaccination*

strategies against HBV". I due obiettivi principali di tale progetto sono quelli di verificare nell'uomo l'utilità di usare IFN-a come adiuvante nella vaccinazione contro HBV (Hepatitis B Virus) in: a) soggetti sani, candidati alla vaccinazione; b) soggetti immunodepressi (candidati alla dialisi) da vaccinare contro HBV. La scelta di utilizzare il modello del vaccino dell'epatite B per questo "demonstration project" è motivata da analisi epidemiologiche relative alla vaccinazione contro HBV in diverse categorie di pazienti e dalla rilevanza socio-sanitaria della prospettiva di ottenere completi parametri di immunoprotezione anche dopo una sola vaccinazione (nel caso di soggetti sani) o un potenziamento dell'efficienza e rapidità nell'induzione di protezione in soggetti immunodepressi. Le possibili ricadute di questo progetto sono evidenti, sia per quanto riguarda lo specifico del potenziamento delle strategie di vaccinazione contro HBV in soggetti sani a rischio di infezione e in soggetti immunodepressi, sia per le eventuali prospettive di applicazione ad altri modelli di vaccinazione contro agenti infettivi.

Prospettive particolarmente interessanti sono state aperte dalla recente attività di ricerca condotta da gruppi dell'Istituto che hanno dimostrato un potente effetto di IFN di tipo I nel promuovere il differenziamento e l'attività di cellule dendritiche umane da monociti del sangue periferico.

Si assiste oggi ad un crescente interesse della ricerca biomedica sulle cellule dendritiche, le più potenti cellule presentanti l'antigene, non solo per il loro cruciale ruolo nella induzione della risposta immune, ma anche per le promettenti prospettive di un loro uso come adiuvanti cellulari per lo sviluppo di vaccini terapeutici per l'eradicazione di malattie residue minime in campo oncologico e di alcune infezioni virali gravi persistenti.

La metodologia sviluppata in Istituto per la generazione di cellule dendritiche in presenza di IFN-α è oggetto di un brevetto recentemente depositato negli Stati Uniti, attualmente in fase di valutazione. L'impiego di tale metodologia porta alla rapida generazione di cellule dendritiche funzionalmente attive nell'indurre una risposta immune di tipo Th-1. Tali risultati possono tradursi non solo in una migliore comprensione dei meccanismi di azione antitumorale e antivirale dell'IFN, ma anche nella definizione di nuove e migliori strategie nell'utilizzo delle cellule dendritiche in protocolli di immunoterapia cellulare. Sono attualmente in corso studi finalizzati all'ottimizzazione delle procedure sperimentali per ottenere cellule dendritiche da monociti umani mediante l'uso di IFN di tipo I, nella prospettiva di un uso di tali cellule dendritiche per strategie cliniche di immunoterapia. Gli studi clinici saranno pianificati in collaborazione con IDM (Immuno-Designed Molecules, Parigi, Francia), che ha recentemente acquisito la licenza del brevetto sopra citato.

PATOLOGIE INFETTIVE

L'informazione relativa alle malattie infettive è curata in Istituto dal Gruppo SIMI (Sistema informatizzato delle malattie infettive) che ha curato il sito www.simi.iss.it per divulgare, inizialmente, i dati di frequenza di alcune patologie soggette a notifica obbligatoria. Nel corso del 2000, una nuova organizzazione dei contenuti ha portato alla trasformazione di questo spazio in rete in un vero e proprio sito dedicato all'epidemiologia delle malattie infettive. I dati sono raccolti con un sistema sperimentale di informatizzazione delle segnalazioni dal livello territoriale (distretto sanitario o ASL) alla banca dati nazionale e si è stimato che il ritorno delle informazioni circa la frequenza di alcune patologie ha un ritardo medio di pochi mesi.

Tale sistema coordinato dall'Istituto include, al settembre 2000, 17 delle 20 regioni italiane che hanno accettato volontariamente di partecipare e di inviare regolarmente i dati all'Istituto. Nel sito è possibile consultare una banca dati che contiene le notifiche individuali delle malattie di classe II degli ultimi anni e avere accesso anche a dati provenienti da fonti quali l'ISTAT e il Ministero della Sanità, o da sistemi informativi *ad hoc* quali le Sorveglianze speciali.

In Italia, la sorveglianza delle malattie infettive prevenibili con vaccinazioni non obbligatorie (pertosse, morbillo, rosolia, parotite epidemica) rappresenta una priorità di sanità pubblica. Tali malattie sono soggette a notifica obbligatoria; le notifiche però sono spesso poco affidabili sia in termini di qualità (per esempio l'informazione sullo stato vaccinale del paziente è spesso mancante) che di quantità dei dati raccolti (sottonotifica). La percentuale di casi non notificati, inoltre, varia nel tempo e tra aree geografiche, rendendo di difficile interpretazione i dati ottenuti.

Le patologie alle quali si fa riferimento sono particolarmente adatte ad essere sorvegliate con sistemi sentinella basati sui pediatri di libera scelta che svolgono un ruolo fondamentale nell'assistenza primaria dei

bambini e possono quindi contribuire in modo determinante per rilevare eventi correlati allo stato di salute della popolazione infantile. Inoltre, i dati di sorveglianza consentono di valutare l'impatto dei programmi vaccinali sulla frequenza delle malattie prevenibili e di monitorare quindi l'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni.

La raccolta dei dati, la loro analisi ed elaborazione sono effettuate dal Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto e i risultati vengono pubblicati mensilmente sul sito web di SPES (www.spes.iss.it).

Grazie alla collaborazione di un campione di 50 pediatri selezionato casualmente, durante gli ultimi due mesi del 1999 è stato condotto un test del funzionamento del sistema, che a partire dal gennaio 2000 è stato esteso a tutti i partecipanti.

SISTEMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICA E VIROLOGICA DELL'INFLUENZA

L'attività svolta nel corso dell'anno ha visto il consolidamento del sistema integrato di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza, avviato a livello nazionale a partire dalla stagione 1999/2000.

L'attività è stata portata avanti dal Reparto di Infezioni virali dell'Apparato Respiratorio del Laboratorio di Virologia. Il Reparto Malattie infettive del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica ha collaborato per quanto riguarda il monitoraggio epidemiologico.

Obiettivi della sorveglianza

Per la *sorveglianza virologica* gli obiettivi sono stati i seguenti:

- verificare la circolazione dei virus influenzali, mediante esami di laboratorio su campioni clinici prelevati da pazienti con sintomatologia influenzale da parte di medici sentinella;
- descrivere l'andamento stagionale degli isolamenti virali, identificando il periodo di massima circolazione del virus;
- valutare la diffusione geografica degli stipiti influenzali;
- verificare il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione italiana e ceppi vaccinali;
- fornire agli organismi internazionali (WHO, EMEA) dati utili all'aggiornamento annuale della composizione vaccinale.

Per la *sorveglianza epidemiologica* gli obiettivi sono stati i seguenti:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati da un campione di medici sentinella;
- stimare i tassi di incidenza dell'influenza nel tempo.

Organizzazione e flusso del sistema di sorveglianza FLU-ISS

Il sistema FLU-ISS è operativo in 10 Regioni (Basilicata, Campania, Emilia Romagna, Lazio, Marche, Molise, Piemonte, Sardegna, Valle d'Aosta, Veneto) e in due Province autonome (Trento e Bolzano). Il sistema di sorveglianza FLU-ISS arruola tutti i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta che desiderano partecipare, senza limitazione di numero, a condizione che garantiscano una continuità di partecipazione almeno per tutto il periodo invernale.

Per garantire la massima omogeneità nella diagnosi di sindrome influenzale, è stata fornita una definizione clinica di caso.

I medici sentinella raccolgono i dati relativi ai pazienti che manifestano sintomi dell'influenza e che rispondono alla definizione di caso adottata e li inviano settimanalmente, in forma aggregata, per gruppi di età (0-14 anni, 15-64 anni, oltre 64 anni) all'Istituto.

Il calcolo della stime di incidenza globale e regionale per fasce d'età, viene espresso per 1000 abitanti ed è effettuato utilizzando come denominatore il numero di assistiti dei medici sentinella che hanno mandato informazioni nella settimana in esame.

Un numero ristretto di medici sentinella raccoglie anche campioni biologici (tamponi faringei) utilizzando un kit fornito dall'Istituto al fine di identificare i virus influenzali e correlare la loro circolazione con le segnalazioni di casi effettuate. I campioni clinici sono analizzati presso il centro di riferimento nazionale per l'influenza istituito presso il laboratorio di Virologia dell'istituto o presso i laboratori periferici nelle regioni attualmente impegnate nella rete di sorveglianza virologica.

I dati confluiscono nella Rete italiana di sorveglianza dell'influenza (www.influnet.it), nata dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), costituito dall'Università di Genova (Dipartimento di Scienze della Salute - Sezione di igiene e medicina preventiva) e dall'Università di Milano (Istituto di Virologia). Il CIRI coordina un'analoga rete di sorveglianza che raccoglie dati nelle rimanenti regioni. I dati di tutte le regioni italiane confluiscono, settimanalmente, in un archivio centrale , e sono resi disponibili agli operatori sanitari e al pubblico mediante un sito Internet.

Risultati

La sorveglianza dell'influenza è stata effettuata nel periodo compreso tra la 42ª settimana del 2000 e a 15ª del 2001.

In totale hanno aderito al progetto 510 medici di medicina generale e 47 pediatri di libera scelta. Tra questi il 42% aveva la possibilità di inserire i dati direttamente nel database online; per gli altri non informatizzati, il referente ASL ha provveduto alla trasmissione delle informazioni.

Non tutti i medici coinvolti nella sorveglianza hanno trasmesso regolarmente i dati. Mediamente hanno rilevato dati ogni settimana 484 medici (87%) con un minimo di 442, nella 45ª settimana del 2000 e un massimo di 500 registrato nella 50ª settimana del 2000 e nella 2ª settimana del 2001.

La popolazione sorvegliata dai medici sentinella partecipanti allo studio era composta da 735 634 suddivisi in tre fasce d'età: 0-14 anni (77.612 assistiti), 15-64 anni (509.699 assistiti), oltre 64 anni (148.323 assistiti).

L'incidenza totale relativa all'intero periodo di sorveglianza (42ª/00-15ª/01) è pari a 55 casi per 1000 assistiti. Dall'analisi dei dati settimanali, si può evidenziare che l'incidenza totale è stata molto bassa fino alla 2ª settimana del 2001, con valori inferiori al 2 per 1000 assistiti. Dalla 3ª settimana in poi l'incidenza ha continuato ad aumentare gradualmente fino alla 6ª settimana del 2001 quando è stato raggiunto il picco epidemico (6,2 per 1000 assistiti).

Dalla 7ª settimana del 2001 si è osservato un decremento dell'incidenza fino alla 13ª settimana del 2001, quando l'attività dei virus influenzali è tornata a livelli di base.

Analizzando i dati per singole fasce d'età, si nota che l'andamento dell'incidenza nel tempo è stato simile nelle tre fasce di età (0-14, 15-64, oltre 64) anche se con valori differenti. Infatti, il picco è stato raggiunto in tutte e tre le fasce di età nella 6ª settimana del 2001, ma mentre nella fascia 0-14 anni il valore massimo rilevato è stato 21,9 casi per 1000 assistiti, nelle fasce di età 15-64 anni e oltre i 64 anni l'incidenza è stata rispettivamente di 5 casi e di 1,7 per 1000 assistiti. Complessivamente, quest'anno la stima del totale dei casi di influenza verificatisi nelle regioni sorvegliate dal sistema FLU-ISS, pesato per regione, è pari a circa 1 551 696.

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali è stato effettuato a partire dalla 46ª settimana del 2100 (13-19 novembre) e si è protratto fino alla 15ª settimana del 2001 (9-15 aprile).

Come previsto dal piano operativo, su un totale di 557 medici sentinella partecipanti al sistema di sorveglianza epidemiologica, solo una parte di essi (166) ha collaborato anche alle indagini di laboratorio. All'interno di ogni regione, il numero di ASL così come il numero dei medici aderenti è stato variabile.

Il primo isolamento virale è stato identificato nella 52ª settimana del 2000 (25-31 dicembre) da un campione biologico proveniente dalla regione Basilicata; le settimane successive sono state caratterizzate dall'identificazione di virus influenzali provenienti da casi sporadici.

Complessivamente, il numero dei campioni prelevati nell'intero periodo di osservazione e analizzati presso l'ISS o presso i Laboratori regionali di collaborazione è stato di 212, di cui 25 positivi alla ricerca di virus o di antigeni virali. La caratterizzazione antigenica dei campioni positivi ha evidenziato una nettissima prevalenza dei virus influenzali appartenenti al tipo A (92%). Due soli virus, identificati nel Laboratorio di Parma, sono risultati del tipo B.

Nell'ambito del tipo A, si è registrata una esclusiva circolazione del sottotipo A/H1N1: i virus sui quali è stato possibile procedere ad una sottotipizzazione sono risultati appartenere a questo sottotipo sierologico.

I campioni che hanno dato risultati positivi sono stati raccolti, nella quasi totalità, da soggetti non vaccinati; solo un campione positivo è stato prelevato da un soggetto vaccinato di 30 anni.

La costituzione di una rete sentinella di sorveglianza delle sindromi influenzali ha permesso di avere a disposizione in tempo reale dati attendibili circa l'inizio della epidemia stagionale e la sua evoluzione.

CASI DI AIDS NOTIFICATI IN ITALIA

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2000, sono stati notificati al Centro operativo AIDS (COA) dell'Istituto 47.503 casi cumulativi di AIDS. Di questi, 37.034 (78,0%) erano di sesso maschile, 694 (1,5%) in età pediatrica (<13 anni), e 2.401 (5,1%) stranieri. L'età mediana alla diagnosi, calcolata per gli adulti, risultava essere di 33 anni per i maschi (range: 13 anni – 85 anni) e di 31 anni (range: 13 anni - 80 anni) per le femmine.

La Tabella 11 riporta il numero dei casi diagnosticati e dei decessi per anno e il relativo tasso di letalità. In totale, 31 514 pazienti (66,3%) risultano deceduti al 31 dicembre 2000. Nonostante il numero di decessi per AIDS sia ancora sottostimato, a causa della non obbligatorietà della notifica di decesso, il dato riportato è più accurato rispetto a quelli noti in precedenza, grazie ad una indagine nazionale sullo stato in vita dei casi di AIDS effettuata nel corso del 1998. La Tabella 11 riporta, oltre al numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica la stima dei casi cumulativi di AIDS al 31 dicembre 2000 (47.945 casi).

Tabella 11. Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi e del tasso di letalità nel 2000

Anni	Casi diagnosticati	Casi corretti per ritardo di notifica	Morti per anno di decesso	Morti per anno di diagnosi*	Tasso di letalità#
1982	1	1	0	0	0,0
1983	8	8	2	7	87,5
1984	37	37	16	37	100,0
1985	198	198	89	186	93,9
1986	458	458	268	435	95,0
1987	1.030	1.030	563	965	93,7
1988	1.775	1.775	857	1.650	93,0
1989	2.482	2.482	1.397	2.301	92,7
1990	3.134	3.134	1.931	2.883	92,0
1991	3.827	3.827	2.606	3.494	91,3
1992	4.261	4.261	3.265	3.801	89,2
1993	4.814	4.814	3.640	3.961	82,3
1994	5.524	5.524	4.306	4.247	76,9
1995	5.661	5.661	4.519	3.530	62,4
1996	5.033	5.035	4.098	2.134	42,4
1997	3.350	3.356	2.055	904	27,0
1998	2.401	2.417	953	515	21,4
1999	2.083	2.124	623	333	16,0
2000	1.426	1.803	326	131	9,2
Totale	47.503	47.945	31.514	31.514	66,3

** Il numero di decessi indica quanti dei pazienti, diagnosticati in uno specifico anno, risultano deceduti al 31-12-2000.*
 # Il tasso di letalità è calcolato come il rapporto tra i decessi per anno di diagnosi e i casi diagnosticati nello stesso anno.

La distribuzione annuale dei casi viventi di AIDS per regione di residenza, mostrata in Tabella 12, evidenzia una tendenza al leggero aumento delle persone viventi con AIDS.

Quanto all'incidenza della malattia per regione di residenza, le regioni più colpite sono nell'ordine: Lombardia, Emilia Romagna, Lazio, Liguria e Toscana (Figura 1). È evidente la persistenza di un

gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dai tassi di incidenza che continuano ad essere mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

Tabella 12. Distribuzione annuale dei casi viventi con AIDS per regione di residenza nel 2000

Regione	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Lombardia	2.422	2.814	3.279	3.843	4.125	4.157	3.856	3.892	4.154	4.492
Lazio	1.021	1.240	1.439	1.642	1.925	2.027	1.978	2.047	2.079	2.188
Emilia Romagna	751	917	1.034	1.228	1.356	1.334	1.143	1.164	1.181	1.321
Piemonte	544	661	715	844	887	944	867	870	896	976
Campania	233	327	373	483	576	657	708	797	867	917
Toscana	456	539	623	735	811	808	764	757	861	943
Veneto	503	625	708	796	837	846	765	735	774	830
Sicilia	355	440	545	630	678	689	709	752	782	819
Liguria	423	506	549	642	698	732	703	713	737	772
Puglia	253	327	430	479	559	626	626	649	696	757
Sardegna	271	328	395	443	486	486	476	479	499	521
Marche	127	154	178	198	220	233	211	228	239	273
Calabria	73	89	106	130	141	163	158	164	172	179
Friuli-Venezia Giulia	59	79	95	113	120	134	130	121	138	153
Umbria	51	72	75	87	101	124	115	122	133	149
Abruzzo	54	61	83	100	119	122	120	124	137	145
Trento	47	66	86	104	116	121	120	118	121	125
Bolzano	29	46	45	46	60	68	71	75	79	85
Basilicata	17	20	29	31	39	47	34	42	46	48
Valle d'Aosta	16	18	20	20	20	29	25	24	24	26
Molise	4	5	7	7	10	8	7	9	9	12
Estera	102	106	144	185	197	193	214	250	280	310
Ignota	16	42	73	129	189	236	236	250	262	274
Totale	7.827	9.482	11.031	12.915	14.270	14.784	14.036	14.382	15.166	16.315

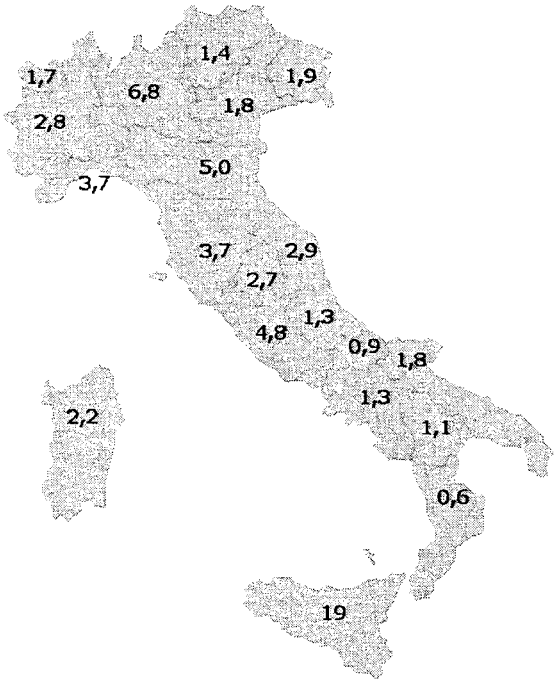

Figura 1. Tasso di incidenza di AIDS per regione di residenza (per 100.000 abitanti) per i casi notificati tra gennaio e dicembre 2000

IL TELEFONO VERDE AIDS

Il Telefono Verde AIDS (TVA) istituito presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità è un servizio anonimo e gratuito che dal 1987 svolge prevenzione primaria e secondaria sull'infezione da HIV e sull'AIDS.

Il TVA, attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00, è il primo servizio pubblico nazionale che ha utilizzato il telefono come strumento per un'attività di educazione sanitaria mirata.

L'esperienza acquisita nel tempo ha consentito ai ricercatori del TVA di sviluppare una specifica modalità di risposta che permette di fornire informazioni "individualizzate" attraverso il metodo del counselling telefonico.

Tale intervento, che si basa sui principi e sulle tecniche del counselling *vis à vis*, rappresenta una forma strutturata di "relazione d'aiuto" e ha lo scopo di:

- dare informazioni scientifiche, personalizzate e aggiornate;
- favorire attraverso il colloquio l'individuazione del reale problema dell'utente;
- prospettare insieme all'utente possibili soluzioni;
- facilitare nella persona in difficoltà la diminuzione del disagio e dell'ansia per una migliore ricezione del messaggio informativo al fine di favorire modifiche comportamentali e decisionali.

Attraverso il counselling telefonico gli operatori del TVA informano gli utenti, che, pur non avendo avuto comportamenti a rischio, manifestano preoccupazioni immotivate per la propria salute, sulle reali possibilità di contrarre il virus HIV e sollecitano, invece, coloro i quali si siano esposti a un possibile contagio ad attuare modalità di prevenzione, inviandoli, se necessario, ai centri diagnostico-clinici presenti sul territorio nazionale per l'effettuazione del test e/o per le terapie del caso. A tale proposito, il Servizio possiede una banca dati informatizzata dei Centri e ciò consente un invio mirato dell'utente presso la struttura più idonea ai suoi bisogni.

Si riportano in Tabella 13 alcuni dati statistici relativi all'attività di counselling telefonico svolta dal TVA nel periodo 20 giugno 1987 - 31 dicembre 2000.

Tabella 13. Dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolta alla popolazione generale (20.6.1987 - 31.12.2000)

Caratteristica della popolazione		Numero	Percentuale (%)
Sesso	*maschi*	313.433	69,1
	femmine	139.838	30,8
	non indicato	392	0,1
Età media			29,4
Classe d'età più rappresentata	*20-39 anni*	351.562	77,5
Distribuzione per aree geografiche	*nord*	214.264	47,3
	centro	126.592	27,9
	sud	78.400	17,3
	isole	29.237	6,4
	non indicato	5.169	1,1
Distribuzione per gruppi di utenti	*eterosessuali*	227.698	50,2
	non fattori di rischio	153.092	33,7
	omo-bisessuali	26.793	5,9
	sieropositivi	16.644	3,7
	tossicodipendenti	3.946	0,9
	emotrasfusi	1.867	0,4
	non indicato/altro	26.622	5,2
Distribuzione per gruppi di quesiti	*informazioni sul test*	311.223	26,0
	modalità trasmissione	273.184	22,8
	aspetti psico-sociali	180.917	15,1
	disinformazione	145.077	12,1
	prevenzione	95.867	8,0
	virus	86.800	7,3
	sintomi	44.833	3,7
	terapia e ricerca	21.308	1,8
	altro	37.787	3,2
Totale telefonate		453.662	
Totale quesiti		1.196.996	

Attività di studio e di ricerca a livello nazionale e internazionale

L'attività del TVA si estende anche alla progettazione e alla condivisione di studi e ricerche in ambito psico-sociale, a livello nazionale e internazionale, e riguarda in particolare l'analisi di nuove strategie per interventi più efficaci nel campo dell'informazione e della prevenzione.

Alcuni ricercatori del TVA si sono impegnati nella realizzazione dei seguenti progetti:

- in ambito internazionale:
  - *Translating the AIDS message across Europe (1995-1997)*
    Questo progetto, finanziato dalla Commissione Europea DGV, si è svolto attraverso una campagna informativa radiofonica di prevenzione sull'infezione da HIV e sull'AIDS in francese, inglese, portoghese e spagnolo, rivolta a popolazioni migranti; è stato realizzato in azione concertata con la Gran Bretagna, la Francia, l'Olanda (1995), quest'ultima sostituita poi, nel 1996, dalla Spagna.
  - *Project for the realization of a database of the European AIDS Help-Lines (1996-2000)*
    Tale progetto, finanziato dalla Commissione Europea DGV, si è svolto in collaborazione con altre AIDS Help-Lines europee e ha avuto come principale obiettivo quello di costituire una rete tra i servizi telefonici dei Paesi membri della UE. I risultati raggiunti possono permettere una maggiore intercomunicazione tra le diverse AIDS Help-Lines, la possibilità di offrire agli utenti un modello di risposta standardizzato, l'utilizzo di un sistema di raccolta dati e di codifica comune, oltre alla possibilità di confrontare le modalità e la qualità delle informazioni erogate e di seguire percorsi didattici condivisi.
  - *AIDS & Mobility - National Focal Point (dal 1997)*
    Il progetto nasce con l'appoggio della World Health Organization ed è finanziato dal 1991 dalla Commissione Europea DGV. L'obiettivo è quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV e sull'AIDS per le popolazioni mobili (immigrati, minoranze etniche, rifugiati politici, ecc.). Tale progetto ha previsto l'istituzione di un National Focal Point (NFP) in ogni stato dell'Unione Europea. In Italia il TVA coordina dal 1997 il NFP composto da esperti appartenenti a strutture pubbliche (IRCCS L.Spallanzani, IRCCS S.Gallicano, Università La Sapienza di Roma, Ministero della Sanità, Unità Operativa ASL RME), da organizzazioni non governative (Lila, Tampep-Comitato per i diritti delle prostitute) e da associazioni di volontariato (Caritas diocesana di Roma). Quest'impegno prevede la realizzazione di un network nazionale tra il TVA, le istituzioni pubbliche e le organizzazioni non governative che si occupano degli aspetti psico-socio-sanitari di "gruppi in movimento".
    Il lavoro svolto dal NFP italiano e la competenza dei singoli partecipanti hanno permesso di proporre a livello europeo il progetto:
    - *Creation of a net among the NFP of the countries of the Mediterranean Area (1999-2001)*
      Lo studio ha previsto il censimento e la mappatura delle strutture psico-socio-sanitarie che si occupano di assistenza agli stranieri migranti con problematiche relative all'infezione da HIV/AIDS e alle MST, presenti nei Paesi dell'area mediterranea dell'Unione Europea. Tale progetto, coordinato dal NFP italiano, si è svolto in collaborazione con i NFP della Grecia, del Portogallo e della Spagna, Paesi che per caratteristiche geografiche e storia, pur in misura diversa e con differenti modalità, sono coinvolti da fenomeni migratori. I dati raccolti forniscono un quadro aggiornato delle strutture psico-socio-sanitarie presenti sul territorio nazionale di ciascun paese partner e possono consentire di promuovere progetti focalizzati sulle specifiche caratteristiche delle popolazioni migranti presenti nell'area mediterranea, tenendo conto delle risorse disponibili sul territorio.
- in ambito nazionale:
  - *Valutazione del ruolo della Comunicazione nella lotta contro l'infezione da HIV e l'AIDS (1997-1998)*
    Il progetto, finanziato nell'ambito del "*Il Progetto di ricerca sugli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS (1997)*", ha avuto come obiettivo quello di valutare il livello di conoscenza sull'infezione da HIV e sull'AIDS degli utenti del TVA e di due delle fonti più autorevoli dell'informazione: i medici

di medicina generale e i giornalisti. I risultati di questo studio forniscono una panoramica generale sul livello di conoscenza e possono consentire di realizzare campagne di informazione meglio mirate.

– *IV Progetto di ricerca sugli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS (2000)*
Collaborazione per alcuni ricercatori del TVA con Istituti di ricerca e cura a carattere scientifico (IRCCS) e dell'Università degli Studi "La Sapienza" di Roma, nella progettazione e realizzazione dei sottoelencati progetti:
  - "Creazione di una rete nazionale tra le strutture psico-socio-sanitarie governative e non che si occupano delle popolazioni migranti con problematiche relative all'infezione da HIV e alle MST" (presentato da IRCCS Spallanzani);
  - "Arianna - progetto pilota per la realizzazione di una rete multicentrica di formazione per operatori e mediatori linguistico-culturali, da utilizzare nell'informazione e nella prevenzione dell'infezione da HIV/MST rivolta a gruppi di immigrati a rischio di esclusione dall'accesso ai servizi psico-socio-sanitari: immigrati clandestini e irregolari, prostitute straniere e tossicodipendenti" (presentato da IRCCS S.Gallicano);
  - "Valutazione della personalità e modalità dei comportamenti a rischio in un campione di studenti: sperimentazione di metodi di counselling integrato. Un'indagine pilota" (presentato da Università degli Studi "La Sapienza" di Roma).

Attività di formazione teorico-pratica sul counselling *vis à vis* telefonico per operatori psico-socio-sanitari

Parte dell'equipe del TVA è inoltre impegnata in corsi di formazioni teorico-pratici sul counselling *vis à vis* e telefonico rivolti ad operatori con professionalità differenziate che lavorano in diversi ambiti e in molteplici contesti, appartenenti a servizi pubblici, ad organizzazioni non governative e ad associazioni di volontariato. I corsi, della durata di 4-5 giorni, si svolgono attraverso una formazione d'aula che prevede, accanto ad una didattica informativo-ricettiva basata su lezioni e letture-studio, anche e soprattutto esperienze didattiche attive: esercitazioni svolte in piccoli gruppi accompagnate da osservazioni e valutazioni di comportamenti in role-playing analogici.

Attività di educazione sanitaria rivolta a studenti delle scuole medie inferiori e superiori

Nell'ambito delle visite guidate organizzate ogni anno dal Segreteria per le Attività Culturali (SAC) dell'Istituto per studenti di scuole medie inferiori e superiori, alcuni ricercatori del TVA svolgono, dal 1996, seminari di educazione sanitaria, che hanno lo scopo di informare i giovani sulle tematiche relative all'infezione da HIV e all'AIDS. A tali incontri, della durata di circa due ore, hanno partecipato nel corso degli anni circa duemila studenti di indirizzi scolastici diversificati e provenienti da varie zone d'Italia. Tale attività è suddivisa in due parti: nella prima parte sono forniti dati relativi alla diffusione dell'infezione da HIV e dell'AIDS nel mondo e in Italia e sono affrontate tematiche legate al lavoro pluriennale del TVA; nella seconda parte, con l'aiuto di diapositive esplicative sulla prevenzione dell'infezione da HIV e dell'AIDS predisposte per i giovani dal Ministero della Sanità nell'ambito delle campagne informative nazionali e integrate da lucidi preparati dai ricercatori del TVA, vengono chiariti dubbi e perplessità riguardanti in particolare le modalità di trasmissione dell'HIV, gli accertamenti diagnostici, i nuovi progressi terapeutici e la prevenzione. Ciò con l'obiettivo di sensibilizzare i giovani a considerare la salute un bene primario e insostituibile da diffondere e potenziare.

MALATTIE PARASSITARIE

L'attività si è concentrata sulla valutazione di strategie di controllo delle malattie parassitarie in vari contesti epidemiologici a livello sia nazionale che internazionale.

Nell'ambito della sorveglianza della malaria d'importazione è stata effettuata la conferma della diagnosi emoscopica dei casi di malaria notificati in Italia. Sono stati effettuati 1.147 controlli di diagnosi su striscio di sangue o goccia spessa e di questi 1.083 sono risultati positivi (922 per *Plasmodium falciparum*, 84 per *Plasmodium vivax*, 49 per *Plasmodium ovale*, 23 per *Plasmodium malariae* e 5 per infezioni miste).

A seguito di alcuni episodi di encefalite virale equina da West Nile verificatisi in Toscana nel 1998, è continuato lo studio per l'individuazione dei vettori indigeni in collaborazione con l'Unità operativa regionale di zoologia ambientale e con il Laboratorio di Virologia dell'Istituto. Sono state valutate la distribuzione e la densità delle specie potenzialmente vettrici nell'area di studio e l'eventuale tasso di infezione naturale delle stesse (quest'ultimo senza riscontri di positività).

A seguito dell'epidemia di Blue Tongue in Sardegna è iniziato uno studio sulla distribuzione spaziale e temporale del vettore (*Culicoides imicola*) nella provincia di Cagliari, in collaborazione con il Centro Provinciale Antinsetti.

È proseguita l'attività diagnostica sull'amebiasi mediante applicazione di metodi parassitologici, immunologici e molecolari utilizzando come tecnologia quella messa a punto sul gene codificante per l'emolisina mediante Nested PCR.

L'attività diagnostica sulla giardiasi si è basata sull'applicazione di metodi parassitologici e immunologici.

Sono state condotte e certificate 90 diagnosi di terzo livello (molecolare e parassitologica) per casi d'infezione da toxoplasmosi connatale per i quali i test hanno rivelato il 20% e il 10% di positività rispettivamente in PCR e in cultura. Il Laboratorio di Parassitologia dell'Istituto è l'unico centro in Italia in grado di effettuare la ricerca degli anticorpi anti-cisticerco nel siero dei pazienti. Sono stati saggiati in Western blot i sieri e/o i liquor di 33 soggetti. Tre dei quali sono risultati positivi (9%). Di questi, uno era un immigrato dal Sud America, regione ad alta endemia per questa infezione, due erano soggetti italiani di età superiore ai 50 anni. Questi risultati confermano quelli degli anni precedenti, mostrando come l'infezione non sia più presente in Italia, manifestandosi solo in soggetti adulti, in soggetti che si sono recati in aree endemiche o in immigrati da aree endemiche. Tutti i soggetti positivi e negativi avevano lesioni cerebrali. L'elevato numero dei soggetti per i quali è stato effettuato il test con risultato negativo (91%) è dovuto per lo più alla speranza che le lesioni cerebrali possano essere dovute all'infezione parassitaria piuttosto che a una neoplasia.

Sono stati saggiati in ELISA e, se positivi, confermati in Western blot, i sieri di 63 soggetti: 44 sono risultati positivi e 19 negativi. Un soggetto positivo aveva acquisito l'infezione per ingestione di carne cruda di cinghiale oggetto di attività venatoria e non controllata secondo la normativa vigente. I rimanenti soggetti risultati positivi avevano acquisito l'infezione per ingestione di carne cruda di un equino macellato a Bitonto (Bari) anch'esso non controllato secondo la normativa vigente. I risultati confermano i dati degli anni precedenti mostrando l'esistenza di un "rischio trichinellosi" per gli individui che consumano carne equina cruda o carne di animali oggetto di attività venatoria o di suini allevati allo stato brado e non sottoposti ai controlli di legge. La maggior parte degli animali oggetto di attività venatoria e destinati al consumo umano non vengono sottoposti ai controlli veterinari per la ricerca del parassita *Trichinella*. Fortunatamente, il basso numero di infezioni nell'uomo è dovuto all'abitudine di congelare le carni degli animali oggetto di attività venatoria prima di consumarle. Il ripetersi di epidemie umane per consumo di carne equina nelle regioni italiane dove è invalso il consumo di carne equina cruda conferma come in molti macelli la ricerca delle larve di *Trichinella*, obbligatoria per legge, non venga di fatto effettuata.

È proseguita l'attività dell'International Trichinella Reference Center (ITRC), unico centro a livello mondiale che effettua l'identificazione dei ceppi di *Trichinella*. Sono stati identificati 3 ceppi dall'Alaska (*T. T6* e *T. nativa*), 1 ceppo dall'Arizona (*T. spiralis*), 1 dal New Mexico (*T. murrelli*), 9 dal Texas (*T. murrelli*), 60 dalla Polonia (*T. spiralis* e *T. britovi*), 1 dalla Repubblica Ceca (*T. spiralis*), 3 dal Giappone (*T. nativa*), 11 dalla Spagna (*T. spiralis* e *T. britovi*), 3 dall'Italia (*T. britovi*), e 45 dalla Russia (*T. nativa*).

Il Centro, istituito nel 1988 presso il Laboratorio di Parassitologia dell'Istituto, è stato riconosciuto nel 1992 laboratorio internazionale di referenza per questa patologia a carattere zoonotico dall'Office International des Epizoties (OIE).

Oltre al mantenimento dei ceppi e all'identificazione degli isolati, l'ITRC provvede a fornire antigeni, sieri di referenza e acidi nucleici per la diagnosi delle infezioni umane su base immunologica e/o molecolare.

Oggi è possibile accedere alla base di dati dell'ITRC, dove un motore di ricerca permette l'interrogazione secondo campi prestabiliti entrando nel sito web dell'Istituto all'indirizzo

www.trichi.iss.it/the_database.htm. Per ogni isolato di *Trichinella* identificato con un numero preceduto dalla sigla ISS sono riportati: genotipo, nome comune e scientifico dell'ospite naturale, il paese, la località e la latitudine e longitudine di origine, l'anno di isolamento, il nominativo e l'affiliazione del donatore, l'anno di arrivo all'ITRC, le informazioni sul materiale disponibile (ceppo *in vivo*, in azoto liquido, disponibilità di DNA e di larve) e le modalità di identificazione. I dati, che saranno aggiornati con scadenza mensile, sono disponibili per gli operatori dell'SSN, la comunità scientifica nazionale e internazionale e per chiunque possa essere interessato a informazioni inerenti questo patogeno.

Per quanto riguarda la situazione epidemiologica nel nostro Paese, l'agente eziologico implicato nella trichinellosi umana (per consumo di carni di produzione nazionale) e animale è *T. britovi*, parassita adattato al ciclo silvestre che trova nella volpe il serbatoio primario. In animali importati per la macellazione è stata isolata *T. spiralis*. Dalla volpe il parassita passa talvolta al cinghiale e ai suini allevati allo stato brado e da questi attraverso il consumo di carni poco cotte o di carni crude lavorate (salsicce, salami, ecc.) raggiunge l'uomo. Particolarmente a rischio sono gli insaccati conservati sotto olio, strutto o sotto vuoto. Infatti in questo caso, non essendoci disidratazione, le larve di *Trichinella* sopravvivono per periodi molto lunghi.

Dal 1980 all'aprile 2000 sono stati documentati 1.125 casi di trichinellosi umana acquisiti in Italia, di cui 2 (0,2%) per consumo di carne di volpe, 16 (1,4%) per consumo di carni di suini allevati allo stato brado, 192 (17,1%) per consumo di carni di cinghiale oggetto di attività venatoria e 915 (81,3%) per consumo di carni equine importate da Paesi terzi (Polonia ed ex Yugoslavia). A questa casistica bisogna aggiungere alcune decine di infezioni acquisite all'estero e manifestatesi in Italia in turisti e immigrati provenienti dai Paesi dell'Europa orientale, dall'estremo oriente e dal Sud America.

Fra i parassiti intestinali, gli elminti sono quasi del tutto scomparsi nella popolazione italiana ad eccezione di *Strongyloides stercoralis* che rappresenta un pericolo per i soggetti immunodepressi a causa delle infezioni sistemiche che può causare in questi individui. Attualmente i soggetti infetti con questo elminta sono soggetti di età superiore ai 40 anni che hanno acquisito l'infezione in età giovanile e che manifestano l'infezione in modo latente a seguito di immunodepressione. Il ciclo naturale di questo parassita sembra attualmente eradicato nel nostro Paese ma non si può escludere una sua reintroduzione a seguito di immigrazione di soggetti da Paesi ad alta endemia per questa infezione. I ceppi di *S. stercoralis* risultano sempre più resitenti ai derivati benzimidazolici ed è necessario ricorrere al trattamento con invermectina per la risoluzione dell'infezione. Tra i protozoi intestinali *Giardia* e *Cryptosporidium* risultano i più frequenti anche se bisogna segnalare un elevatissimo numero di errate diagnosi (falsi positivi) effettuate presso i laboratori privati e talvolta anche in quelli pubblici. Bisogna segnalare il problema dell'elevato numero di falsi positivi seguiti da terapie anche prolungate con farmaci particolarmente tossici a cui vengono sottoposti i pazienti, spesso in età pediatrica, e i loro familiari.

Sono stati effettuati poi 37 controlli (revisioni di analisi) degli alimenti infestati da parassiti mediante analisi macro- e microscopiche di diverse matrici alimentari (Legge 30 aprile 1962, n. 283). La citata legge non definisce alcun limite tollerabile per la presenza di insetti o artropodi negli alimenti. In prospettiva, sarebbe auspicabile, che dopo attenti studi, vengano stabiliti dei limiti di tolleranza per ciascuna matrice alimentare per quanto concerne le infestazioni naturali di campo, a volte inevitabili. A tale proposito si è dato inizio ad uno studio per valutare il grado di contaminazione entomatico naturale presente nei funghi secchi attualmente commercializzati in Italia.

SORVEGLIANZA DELLA LEGIONELLOSI

La legionellosi in Italia è una malattia soggetta a obbligo di notifica nella Classe II, ma viene anche sorvegliata da un sistema di segnalazione che raccoglie, in un registro nazionale, informazioni più dettagliate circa la possibile fonte di infezione, il quadro clinico e l'accertamento eziologico di ogni caso.

Nel 2000 sono pervenute all'Istituto Superiore di Sanità 176 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 155 confermati e 21 presunti. Inoltre, 16 casi (9,1%) hanno avuto la conferma della diagnosi da parte del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica dell'Istituto, a seguito dell'invio di campioni clinici o di ceppi di *Legionella* isolati.

Oltre il 64% dei casi è stato notificato da 2 sole regioni (Lombardia e Piemonte), il rimanente 36% è stato notificato da 11 regioni; 7 regioni non hanno notificato alcun caso di legionellosi (Tabella 14).

Tabella 14. Casi di legionellosi notificati per regione da Nord a Sud nel 2000

Regione	N. di casi	%
Piemonte	45	25,8
Lombardia	69	39,2
Provincia autonoma di Trento	3	1,7
Veneto	4	2,3
Ftiuli-Venezia Giulia	4	2,3
Liguria	3	1,7
Emilia Romagna	14	7,9
Toscana	12	6,8
Lazio	16	9,1
Campania	2	1,1
Puglia	1	0,5
Sardegna	2	1,1
Sicilia	1	0,5
Totale	176	100,0

Le caratteristiche dei pazienti sono molto simili a quelle degli anni precedenti; l'analisi in base alla distribuzione per età dimostra che oltre il 60% dei casi ha superato i 50 anni e che l'età media dei pazienti è di 54,5 anni, con un range compreso tra 5 e 91 anni. Il 71,6% dei casi di legionellosi è di sesso maschile e quindi il rapporto maschi/femmine è 2,5:1.

Per ogni caso viene anche registrata l'occupazione (Figura 2), al fine di individuare eventuali attività associabili a maggior rischio di malattia. Data l'elevata età media dei casi, la categoria occupazionale più rappresentata è quella dei pensionati (43,4%), seguita da operai (12,6%), impiegati (8,8%), professionisti (5%), casalinghe (6,2%) e altre categorie di lavoratori (24%).

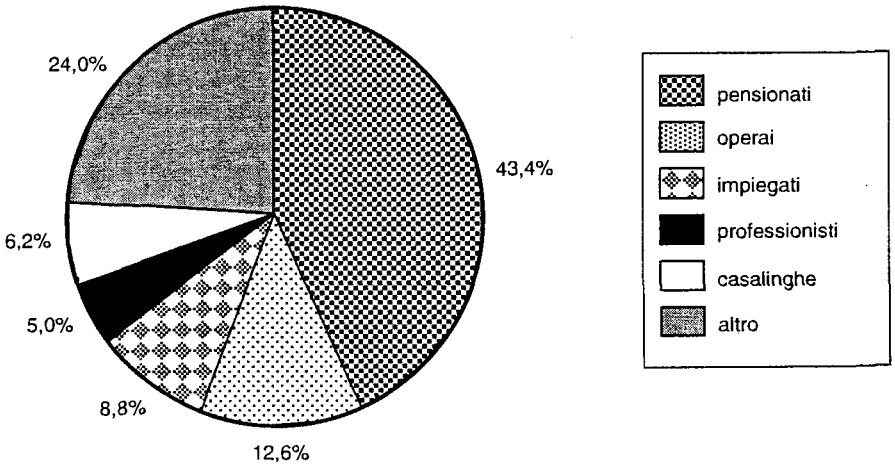

Figura 2. Distribuzione dei casi di legionellosi per occupazione nel 2000

La fonte di informazioni relative ai pazienti stranieri che hanno probabilmente acquisito l'infezione in Italia è il programma di sorveglianza europeo denominato European Working Group for *Legionella* Infections (EWGLI), coordinato dal Communicable Disease Surveillance Centre (CDSC) del Public Health Laboratory Service (PHLS) a Londra. Il Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica

dell'Istituto riceve periodicamente dal CDSC un aggiornamento sui casi di malattia dei legionari associata ai viaggi.

Nel 2000 sono stati notificati 34 casi di legionellosi manifestatisi in turisti che hanno soggiornato in Italia. L'Istituto ha provveduto ad informare gli Assessorati alla sanità delle Regioni in cui avevano soggiornato i turisti, invitandoli anche ad effettuare le necessarie indagini epidemiologiche e ambientali.

I casi di legionellosi in turisti italiani sono stati complessivamente 32, di cui 22 avevano soggiornato in albergo, 3 in una comunità, 1 in campeggio, 1 in una casa privata, 2 avevano viaggiato su un traghetto. Per 3 turisti il luogo del pernottamento non è noto.

RADIAZIONI IONIZZANTI

Le attività relative alle radiazioni ionizzanti sono tra quelle di più lunga tradizione in Istituto. È stato evidente sin dal 1934, quando si creò nel neonato Istituto il primo nucleo di quest'attività sulla base di quello che in precedenza era noto come "Ufficio del radio", che essa ha una doppia valenza per la salute pubblica: quella mirata a definire adeguati livelli di radioprotezione (tutela della salute), e quella mirata allo sviluppo delle applicazioni biomediche e sanitarie (promozione della salute). Questi due aspetti sono talvolta intimamente connessi: ad esempio, la riduzione della dose ai pazienti nelle indagini radiodiagnostiche deve essere compatibile con la qualità dell'informazione e quindi dipende dallo sviluppo di opportune metodologie e strumentazioni. Ma anche al di fuori di questi casi particolari, l'avanzamento delle conoscenze sull'interazione tra radiazioni ionizzanti ed esseri viventi è essenziale sia per l'elaborazione di opportune strategie di radioprotezione, sia per lo sviluppo di applicazioni in radiodiagnostica e in radioterapia.

Questi due aspetti in genere sono separatamente considerati a livello di obiettivi sanitari, ma la distinzione è spesso artificiosa per quanto riguarda la ricerca scientifica che forma la conoscenza necessaria per il raggiungimento degli obiettivi sanitari stessi.

La protezione dalle radiazioni ionizzanti

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, inserisce la radioprotezione nell'obiettivo III – "Migliorare il contesto ambientale". In esso sono considerate sia le radiazioni ionizzanti sia quelle non ionizzanti. Per le radiazioni ionizzanti, in particolare, gli obiettivi specifici sono: a) la riduzione del rischio di tumore polmonare derivante dall'esposizione a radon, attraverso interventi di radioprotezione per i lavoratori e per la popolazione, nelle abitazioni e nei luoghi chiusi; b) la riduzione del rischio associato alle esposizioni a radiazioni ionizzanti conseguenti a pratiche sanitarie; c) interventi nei confronti della contaminazione radioattiva di matrici ambientali.

Negli ultimi anni l'Unione Europea ha emanato, per effetto del Trattato EURATOM, una serie di Direttive volte ad allineare le normative dei Paesi membri all'evoluzione degli standard internazionali, sostanzialmente basati sulle raccomandazioni dell'ICRP (International Commission on Radiological Protection), soprattutto per ciò che riguarda gli aspetti generali, e su norme tecnico-scientifiche direttamente elaborate da Paesi membri.

Il lavoro di recepimento nella normativa italiana, attuato nella prima metà degli anni '90 con il corposo DL.vo del 17 marzo 1995, n. 230, ha dato luogo nel 2000 ai DL.vi del 25 maggio 2000, n. 187 e n. 241 i quali attuano, rispettivamente, la Direttiva sulla radioprotezione in relazione alle esposizioni mediche (97/43 EURATOM) e quella sulla radioprotezione della popolazione e dei lavoratori (96/29 EURATOM). Ne è risultato un sistema normativo piuttosto complesso, se si tiene conto anche dei numerosi Decreti applicativi previsti dai suddetti Decreti, nel quale l'aspetto tecnico-scientifico ha un posto di primo piano. In questa fase un ruolo di rilievo hanno avuto gli esperti di radioprotezione del Laboratorio di Fisica dell'Istituto con un'attività di consulenza che, per quanto riguarda l'emanazione dei due decreti legislativi citati, si è conclusa nei primi mesi del 2000.

L'attività di consulenza è peraltro continuata nel corso dell'anno su una serie d'argomenti tra i quali si citano i seguenti: a) regolamentazione delle esposizioni alla radioattività naturale nei luoghi di lavoro; b) aggiornamento del Piano Sanitario Nazionale per le emergenze radiologiche e revisione, nell'ambito della Commissione Tecnica per la Sicurezza Nucleare e la Protezione Sanitaria, dei piani di emergenza per

alcuni impianti nucleari e per la sosta di unità navali a propulsione nucleare nelle aree portuali italiane; c) piano per la disattivazione della centrale nucleare ENEL di Caorso; d) procedura tecnica per la selezione di un sito per il deposito nazionale di rifiuti radioattivi; e) consulenza, nell'ambito del Comitato di coordinamento per gli interventi per la radioprotezione dei lavoratori e della popolazione, per l'individuazione dei livelli di riferimento derivati, previsti nel DL.vo 230/95; f) problemi legati alla commercializzazione di orologi autoluminescenti con sostanze radioattive; g) definizione della qualità delle acque destinate al consumo umano in occasione del recepimento della nuova Direttiva EURATOM 98/83/CE nel DL.vo 2 febbraio 2001, n. 31.

Importanti iniziative riguardanti la radioprotezione sono state intraprese o continuate nel 2000, tra le quali merita citare: a) la partecipazione alla prima esercitazione del Piano Sanitario Nazionale per le emergenze radiologiche che ha coinvolto esperti dell'Istituto nell'ambito del CEVaD (Centro Elaborazioni e Valutazioni Dati); b) l'individuazione delle azioni necessarie al completamento del ritiro dei preparati di radio di proprietà del Ministero della Sanità, dati in assegnazione agli ospedali dagli anni '30, che possono costituire fonte di rischio per i lavoratori e la popolazione.

La ricerca mirante ad acquisire le conoscenze scientifiche necessarie per le attività di radioprotezione citate si è focalizzate su due aspetti che sono collegati ad obiettivi del Piano Sanitario Nazionale. Il primo aspetto concerne la valutazione delle esposizioni alla radioattività naturale e dei relativi rischi, anche nei confronti del rischio di tumori polmonari per effetto dell'esposizione a radon. (Progetto *"Esposizione della popolazione italiana alla radioattività naturale: stima del rischio e caratterizzazione delle sorgenti"*). Il secondo aspetto è collegato all'obiettivo della valutazione della contaminazione radioattiva di matrici ambientali, riguardando in particolare lo sviluppo di modelli di calcolo delle conseguenze di incidenti nucleari e la determinazione di Sr-90 nel latte (Progetto *"Sviluppo di metodologie sperimentali e modelli di calcolo per la valutazione delle conseguenze sanitarie di rilasci radioattivi"*).

Le radiazioni ionizzanti per la promozione della salute

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 pone in evidenza l'importante obiettivo di ridurre la mortalità derivante dai tumori maligni. In Italia circa il 50% dei pazienti oncologici si sottopone a trattamenti radioterapeutici con modalità esclusive o in connessione con altre terapie.

L'Istituto ha riconosciuto l'importanza di affrontare l'obiettivo del miglioramento dei risultati terapeutici attraverso investimenti nella ricerca e sviluppo. Si è continuata perciò nel 2000 l'attività mirante a gettare le basi razionali e pratiche per la realizzazione nel nostro Paese di un acceleratore di protoni da utilizzarsi per la terapia dei tumori (Progetto *"Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica"*, finanziato sul Fondo Sanitario Nazionale). Gli ioni leggeri, infatti, sono considerati a livello europeo e internazionale come uno strumento avanzato per la radioterapia nel nuovo millennio.

Questo progetto include sia lo sviluppo della relativa metodologia di un acceleratore compatto e non convenzionale di protoni, sia lo sviluppo di dosimetria, radiobiologia e informatica. L'iniziativa è anche conforme con gli obiettivi di innovazione tecnologica del Piano Sanitario Nazionale.

Allo stesso tempo, si è affrontato l'aspetto della qualità nella radioterapia con raggi X e gamma, con un programma volto a garantire sia la rispondenza della qualità a standard predefiniti, sia il suo continuo miglioramento (Progetto *"Miglioramento continuo della qualità in radioterapia: sviluppo di metodologie e applicazione sul territorio nazionale"*, finanziato sul Fondo Sanitario Nazionale e Progetto ISS *"Sviluppo di metodologie fisiche e biomediche per il miglioramento dei trattamenti radioterapici"*).

A tal proposito, si rileva che tutte le indicazioni scientifiche internazionali evidenziano che un'accuratezza nella somministrazione della dose peggiore del 3,5% può inficiare in modo drammatico il risultato del trattamento e che sono necessari interconfronti per garantire il rispetto dell'accuratezza necessaria. In questo ambito si è inoltre istituito un nuovo Gruppo di studio multidisciplinare per l'Assicurazione della Qualità in Radioterapia.

La possibilità di migliorare la diagnosi precoce del carcinoma mammario (gli interventi di diagnosi precoce sono anch'essi obiettivi del PSN) è stata l'oggetto di uno studio di fattibilità di un sistema tomografico dedicato a questa patologia e impiegante rivelatori ad alta risoluzione spaziale del tipo di quelli sviluppati e utilizzati per le ricerche di fisica nucleare fondamentale.

Ricerca di base nel campo delle radiazioni ionizzanti

Poiché, come riportato nel Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, "tutte le pratiche sanitarie traggono fondamentale supporto dai risultati della ricerca biomedica e sanitaria", anche nel settore delle radiazioni ionizzanti l'Istituto ha dato spazio, accanto a ricerche direttamente finalizzate ad obiettivi specifici del Piano Sanitario Nazionale, a ricerche di base, indispensabili a formare il substrato culturale e a sviluppare il rigore scientifico necessari ad affrontare le azioni finalizzate.

I principali filoni seguiti nel 2000 sono: a) fisica nucleare e applicazioni delle sue metodologie e tecniche alla biologia, alla medicina e all'ambiente: qui la ricerca applicata si è avvalsa delle ricadute di metodologie e tecnologie avanzate sviluppate per la fisica nucleare; b) sviluppo di metodi avanzati di dosimetria e di nuove tecnologie nell'uso di radiazioni ionizzanti ad impatto sanitario: con tale progetto si sono sviluppati metodi e sistemi dosimetrici sia di interesse radioterapeutico, sia per la ricostruzione retrospettiva della dose in occasione di incidenti radiologici: c) meccanismi d'azione delle radiazioni ionizzanti e relazione tra dose ed effetti biologici: questo progetto ha studiato gli effetti indotti da vari tipi di radiazioni ionizzanti. a livello cellulare e del DNA, acquisendo informazioni utili per una migliore comprensione dei meccanismi d'azione delle radiazioni ionizzanti e studiando aspetti, come la dipendenza degli effetti dalla qualità della radiazione, che sono alla base sia dei coefficienti di detrimento utilizzati in radioprotezione, sia della ottimizzazione dei trattamenti terapeutici con fotoni e particelle cariche.

La maggior parte di queste ricerche, e il progetto a) in particolare, si sono avvalse della preziosa interazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Esse sono state caratterizzate da un elevato grado di multidisciplinarietà e da vaste collaborazioni nazionali e internazionali. I progetti b) e c) hanno incluso ricerche svolte in collaborazione con altre Istituzioni europee attraverso convenzioni con l'UE nell'ambito del V Programma Quadro EURATOM.

RADIAZIONI NON IONIZZANTI

L'Istituto Superiore di Sanità ha svolto, anche nel 2000, un'intensa attività di ricerca e consulenza nel settore delle radiazioni non ionizzanti, in risposta alle crescenti preoccupazioni dell'opinione pubblica. Ciò ha portato ad una dimensione delle attività istituzionali molto superiore al previsto che, in qualche misura, ha anche condizionato la sua attività di ricerca.

La protezione dagli effetti delle radiazioni non ionizzanti è diventata negli ultimi anni un tema di primaria importanza nelle politiche sanitarie di numerosi Paesi, tra cui l'Italia, e ha portato l'Istituto a collaborare con numerose istituzioni nazionali e internazionali. Anche ai fini della definizione di queste politiche, sono state promosse attività di ricerca di grande respiro. La tematica degli effetti biologici e sanitari dei campi elettromagnetici è, ad esempio, prioritaria nell'ambito del Quinto Programma Quadro dell'Unione Europea. In Italia è stato recentemente avviato il primo progetto di ricerca nazionale su questa tematica, finanziato dal MURST, dal titolo *"Salvaguardia dell'uomo e dell'ambiente dalle radiazioni elettromagnetiche"*. Le attività volte a prevenire gli effetti sanitari acuti e a lungo termine da eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta solare o da sorgenti artificiali si collocano nell'ambito *del "Progetto nazionale di protezione dalla radiazione UV"* approvato dal Ministro della Sanità nel 1999 e si raccordano con le iniziative, in questo campo, della WHO, dell'Unione Europea e di Euroskin, rispetto alle quali si è sviluppata una collaborazione attiva e qualificata.

Le attività istituzionali hanno riguardato quindi i diversi settori delle radiazioni non ionizzanti (NIR), dai campi magnetici a frequenze estremamente basse (ELF) ai campi elettromagnetici a radiofrequenza, alla radiazione ultravioletta, essendo l'aspetto comune e prevalente la valutazione delle esposizioni e la dosimetria delle radiazioni non ionizzanti. Queste attività hanno, infatti, come obiettivo fondamentale quello di costruire basi metodologiche e strumenti di indagine e valutazione necessari per lo sviluppo complessivo delle conoscenze finalizzate a realizzare un più alto livello di protezione dagli effetti sanitari delle radiazioni non ionizzanti.

Più in dettaglio, l'attività dell'Istituto si è rivolta a:

- sviluppare sistemi sperimentali per l'esposizione di campioni biologici a campi magnetici a frequenza estremamente bassa. Questa attività è preliminare allo sviluppo di ricerche in condizioni controllate, che consentano di verificare il ruolo delle diverse caratteristiche fisiche dei campi (intensità, frequenza, polarizzazione, forma d'onda) negli effetti eventualmente osservati;

- sviluppare sistemi sperimentali per l'esposizione di animali da esperimento a campi elettromagnetici a radiofrequenza, simili a quelli utilizzati per i sistemi di comunicazione radiomobili;
- sviluppare la caratterizzazione di sistemi biologici mediante le potenzialità offerte dalla spettroscopia dielettrica. Si tratta di una tecnica che permette la misura delle caratteristiche elettriche (costante dielettrica e conducibilità elettrica) di campioni cellulari e tessuti biologici al variare della frequenza;
- sviluppare codici numerici per dosimetria teorica dei campi a radiofrequenza. Questo tipo di ricerche è di particolare interesse per l'analisi dell'assorbimento di energia elettromagnetica in situazioni complesse, come quelle che si verificano per esempio in vicinanza della sorgente e possono anche costituire un utile strumento nell'applicazione delle nuove normative che l'Italia si appresta a varare in materia;
- valutare teoricamente e sperimentalmente l'assorbimento di energia elettromagnetica in relazione all'uso di telefoni cellulari. Questi dati troveranno immediato utilizzo nello studio epidemiologico internazionale "Interphone", promosso dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC), nell'ambito del quale l'Istituto coordina le attività di valutazione delle esposizioni;
- valutare i livelli residenziali di esposizione ai campi ELF in situazioni tipiche e in situazioni "critiche" (per esempio in prossimità di elettrodotti e altre installazioni elettriche), tra cui i dati di esposizione a campi magnetici rilevati nel corso dell'indagine epidemiologica nazionale SETIL (Studio epidemiologico sui tumori infantili linfomatopoietici);
- sviluppare metodologie e protocolli per la valutazione dell'impatto sanitario ipotizzabile per quelle sorgenti (elettrodotti, impianti radiotelevisivi) che generano significativi livelli di campi elettromagnetici nell'ambiente. La realizzazione di un catasto nazionale delle sorgenti fornirà una mole di dati utili per valutazioni dell'esposizione collettiva e del relativo impatto sanitario ipotizzabile;
- caratterizzare le esposizioni professionali in ambienti ospedalieri. Anche queste attività si ricollegano a quelle condotte nell'ambito di un diverso progetto *("Salvaguardia dell'uomo e dell'ambiente dalle radiazioni elettromagnetiche"* finanziato dal MURST) al fine di valutazioni generali, anche alla luce delle nuove norme di protezione dall'esposizione per i lavoratori;
- valutare il rischio sanitario nell'esposizione alla radiazione ultravioletta solare o da sorgenti artificiali, nelle diverse tipologie di esposizione, anche in rapporto ai differenti livelli di fotosensibilità degli individui esposti (età e fototipo).

Anche nel 2000 è continuata l'attività di partecipazione di ricercatori dell'Istituto alle attività delle più importanti organizzazioni internazionali del settore. Tra queste si segnala in particolare: la WHO, con la presenza nel Consiglio scientifico consuntivo del Progetto internazionale *"Campi elettromagnetici"*; la Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP), con la presenza sia nella Commissione stessa che in suoi Comitati permanenti e Gruppi di lavoro; l'Unione Europea, con la presenza nel Comitato di gestione del Progetto europeo COST 244 bis *"Effetti biomedici dei campi elettromagnetici"*.

In campo nazionale l'Istituto è stato anche attivamente presente in diverse commissioni volte all'approfondimento delle tematiche sanitarie in vista della definizione della normativa nazionale di protezione.

Piano di attività per il 2002

PAGINA BIANCA

INTRODUZIONE

Il Piano è solo annuale, nelle more dell'adozione dei regolamenti di cui al DPR 70/2001 in seguito ai quali si provvederà a redigere anche il Piano triennale delle attività.

L'art. 9 del DL.vo 29/10/99 n. 419 ha trasformato l'Istituto Superiore di Sanità da organo dello Stato a ente autonomo di ricerca che svolge la sua attività nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, sotto la vigilanza del Ministro della Sanità.

Si è così delineata una nuova fisionomia dell'ISS, che porterà alla definizione di regolamenti che siano il riflesso realistico dei grandi obiettivi che questo Ente deve perseguire, superando alcune difficoltà dovute soprattutto all'esistenza di norme obsolete non più rispondenti alle caratteristiche odierne dell'Istituto.

Il nuovo regolamento di organizzazione dell'ISS, il DPR n. 70 del 20 gennaio 2001, all'art. 2, recita: "L'Istituto Superiore di Sanità svolge funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo, di consulenza, di documentazione e di formazione per quanto concerne la salute pubblica". È così sottolineata una missione cruciale dell'Istituto: la ricerca scientifica al servizio della promozione della salute umana, degli animali e dell'ambiente.

Questo nuovo regolamento mette anche nella giusta luce i principali aspetti di natura patrimoniale, gestionale e organizzativa che investono inevitabilmente tutte le attività dell'Istituto: dalla gestione delle risorse patrimoniali, al recente acquisto di nuovi locali, all'assunzione di personale.

La recente trasformazione dell'Istituto a ente pubblico di ricerca ne ha espanso l'autonomia e rafforzato questa missione, rendendola ancora più cogente, più responsabile e di maggiore servizio per la collettività. E non c'è dubbio che fra i numerosi compiti scientifici e di servizio in cui tale missione si articola, quello della promozione di un'adeguata, corretta e imparziale informazione sui vari aspetti di largo e immediato impatto per la pubblica opinione e per gli operatori sanitari debba avere un ruolo essenziale. L'imponente e qualificato lavoro di ricerca, consulenza e controllo deve avere quella qualità, quello spessore scientifico e quel marchio dell'imparzialità che sono indispensabili allo straordinario impatto che esse possono avere per la salute, tenendo in debito conto che spesso tali informazioni hanno importanti e delicati riflessi di natura etica.

Tutta l'attività dell'ISS, compresi i progetti di ricerca, è incentrata, quale obiettivo primario, sulla salute umana: essa è volta a mettere, in modo ben visibile e verificabile, l'uomo al centro di ogni intervento.

L'ISS ha un mandato specifico per svolgere ricerca "programmata", orientata alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale, così come definito nel DL.vo 502/1992: l'uso di fondi direttamente derivati dal Fondo Sanitario Nazionale impone un'attenta finalizzazione dei progetti secondo ben chiare priorità speculari a quelle del Piano Sanitario Nazionale. Inoltre, il processo di concertazione con le Regioni e le Aziende Sanitarie vede l'ISS in prima linea a fianco del Ministro per giungere a scelte realistiche volte a soddisfare i bisogni di salute del Paese.

La moderna ricerca biomedica è necessariamente un'attività multidisciplinare e multicentrica; essa deve pertanto coinvolgere il maggior numero possibile di gruppi operativi. Questa esigenza è particolarmente sentita da tutti coloro che operano all'interno dell'ISS. L'elevata professionalità di chi lavora in Istituto consente di svolgere con livello di eccellenza anche le attività «di servizio» (controlli, pareri, consulenze) che, parallelamente alla ricerca, caratterizzano l'impegno dell'Ente a livello nazionale e internazionale. Questa è parte attiva delle sfide poste dalle grandi rivoluzioni avvenute nel settore della biomedicina negli ultimi decenni e si è ora pronti ad accettare questa sfida con grande impegno. Si potranno così, una volta per tutte, superare i confini, oggi artificiali, tra ricerca di base e ricerca applicata, concentrando gli sforzi nei campi di ricerca per i quali sia chiara la successiva ricaduta in termini di miglioramento della salute dei cittadini.

Ci sono oggi le basi per creare un nuovo modello per l'ISS, grazie a una struttura nuova: "l'Ente autonomo". Questa nuova struttura dovrà collegarsi con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL), con la rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e con quella degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS).

È indispensabile rivisitare i rapporti tra l'ISS e le Regioni, le Aziende Sanitarie, le comunità locali: il riassetto istituzionale impone una riorganizzazione fortemente orientata alle sedi dove direttamente viene gestito il tema salute; bisogna aumentare l'ascolto alle esigenze del mondo sanitario regionale e locale e adattare l'attività dell'Istituto alle esigenze periferiche: le risposte devono essere pronte, ma soprattutto l'Istituto deve impostare programmi di assistenza scientifica sulle attività e sulla formazione al servizio di Regioni e Aziende.

Inoltre è ben necessario concordare in modo aperto priorità di ricerca che rispondano ai bisogni espressi dai servizi sanitari regionali, fino a definire programmi comuni con comuni risorse.

Già oggi l'Istituto svolge numerose attività in convenzione con molte Regioni italiane: si tratta di unificare e intensificare queste relazioni portandole ad una concertazione che interessi buona parte delle Regioni. Allo stesso modo le Regioni, che già da tempo gestiscono propri programmi di ricerca orientati alla salute pubblica, potrebbero compiere uno sforzo di armonizzazione inteso ad una strategia unificata di ricerca e attività.

Non è compito dell'Istituto offrire servizi diretti al cittadino, né stabilire sportelli aperti al pubblico. Tuttavia l'Istituto, come tutte le pubbliche istituzioni, può e deve fornire al pubblico informazioni chiare e precise, sulle sue funzioni e attività, nonché diffondere in maniera organica e puntuale le informazioni frutto della propria ricerca, secondo lo spirito di servizio e la trasparenza più volte invocati da recenti normative.

In particolare, l'obiettivo di una giusta educazione sanitaria è quello di diffondere presso i cittadini italiani informazioni corrette, autorevoli, indipendenti e validate in tema di salute (sia in termini di prevenzione che di terapia) per soddisfare i crescenti bisogni informativi dei cittadini che, di fronte alla grande disponibilità di informazioni in tema di salute (anche grazie alla diffusione dei personal media), non sono nella condizione di poter valutare autorevolezza e peso delle informazioni reperite; per agevolare la comunicazione tra medico e paziente, cittadino e sanità pubblica, e quindi tra cittadino e Stato; infine per perseguire le finalità di una corretta politica di salute pubblica. L'Istituto si rende disponibile a fornire questa attività con tutta la relativa documentazione a supporto della politica che il Ministro della Salute intende perseguire rispetto a una tematica così importante e sempre secondo gli indirizzi espressi dal Ministro stesso.

Tutto ciò premesso, è possibile caratterizzare una serie di iniziative che fungano da proposte finalizzate all'attuazione di un piano di indirizzo politico-amministrativo per l'anno 2002. Alcune di esse rappresentano la continuazione di iniziative già in corso, mentre altre si configurano come nuove attività.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Gli obiettivi sui quali impostare le ricerche non possono prescindere dalle risorse intellettuali già disponibili e da un raccordo con il recente passato e con il presente, che pure è stato costruito sulla base di un'analisi delle esigenze presenti in campo nazionale e internazionale. Le attività di ricerca in corso sono state inglobate in un numero limitato di "contenitori", denominate "Aree". Questi grandi settori di attività hanno avuto la funzione di aggregare le diverse ricerche presenti in ISS, in forma trasversale rispetto alla attuale organizzazione in Laboratori.

Le aree attuali sono: Farmaci, Tecnologie biomediche, Disturbi mentali e neurologici, Tumori, Malattie infettive e parassitarie, Malattie metaboliche cronico-degenerative e cardiovascolari, Genetica umana, Sangue, Salute della popolazione e servizi sanitari, Salute e ambiente, Radiazioni, Alimenti, Nutrizione e sanità pubblica veterinaria, Garanzia della qualità, Altro (Formazione, Bioetica, ecc.).

Le due ultime aree ("Garanzia della qualità", "Altro") sono strumentali per garantire la qualità dell'attività dell'ISS in tutte le sue funzioni, tenendo presente che tra ricerca e attività di controllo e formazione esiste un inscindibile legame.

D'altra parte la "Nuova Sanità Pubblica", menzionata dalla letteratura corrente, identifica altre discipline e professionalità correlate alla ricerca propriamente detta, quali l'economia sanitaria, l'antropologia medica e la comunicazione biomedica efficace: queste professionalità non sono patrimonio attuale dell'Istituto, ma saranno da considerare con attenzione in futuro, in rapporto alla evoluzione del concetto stesso di sanità pubblica.

Infine, va segnalata l'area dei farmaci "orfani", includendo sia quelli per malattie particolarmente rare, sia quelli per le patologie infettive e parassitarie nei Paesi emergenti.

Di fondamentale importanza è la definizione degli attuali finanziamenti, con cui vengono sostenute le attività di ricerca e delle relative modalità.

Attualmente in ISS esistono quattro canali che sostengono la progettualità scientifica e ne permettono il finanziamento (prescindendo dalle strutture organizzative intramurali, in particolare i Laboratori e Servizi, su cui non è opportuno soffermarsi in questa sede):

- il finanziamento della ricerca su fondi intramurali, art. 505, con progetti pluriennali valutati dal Comitato Scientifico dell'ISS;

- le convenzioni con altri enti di ricerca nazionali e internazionali (es. CNR, ENEA, NIH) e con enti privati (Telethon, AIRC), che passano al vaglio del Comitato scientifico;
- il finanziamento delle ricerche sui fondi 1%, relativamente alla ricerca finalizzata, vagliato dalla Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Salute, e relativamente alla ricerca corrente (negli anni finanziari 1999-2001 queste ultime ricerche sono state valutate dal Comitato Scientifico dell'ISS);
- i programmi speciali finanziati con appositi interventi legislativi (es. Programma AIDS) e valutati da Comitati scientifici *ad hoc*.

Progetti di ricerca su fondi intramurali

I ricercatori sono stati chiamati a presentare nuove proposte di ricerca all'interno degli obiettivi derivanti dai bisogni sanitari del paese, identificati dal Piano sanitario nazionale in generale, e dallo specifico Piano nazionale di ricerca predisposto dall'Istituto secondo le linee guida approvate dal CIPE, in ottemperanza del DL.vo n. 204/1998, e presentato al Comitato Scientifico dell'Istituto.

I progetti sono stati valutati da referees secondo i comuni parametri di valutazione tecnico-scientifica, quali originalità, chiarezza, competenza dei gruppi di ricerca, ecc. I progetti e le valutazioni dei referees sono stati sottoposti al giudizio finale del Comitato Scientifico, che è stato chiamato anche ad esprimersi sulla congruità finanziaria e, soprattutto, sulla potenziale ricaduta dei risultati delle ricerche sulla sanità pubblica. Sono stati finanziati un totale di 198 Progetti, come viene dettagliato di seguito, elencando i progetti afferenti agli attuali laboratori dell'ISS.

Alimenti

- Sicurezza delle produzioni e trasformazioni alimentari in relazione ad alcuni contaminanti microbiologici
- Cadmio: aspetti tossicologici, analitici e valutazione del rischio associato alla esposizione attraverso la dieta
- Valutazione della esposizione della popolazione italiana alle micotossine
- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale
- Studio delle implicazioni igienico-sanitarie connesse alla presenza di virus enterici negli alimenti e applicazione di metodologie avanzate per la loro evidenziazione
- Studio sulla presenza di composti xenobiotici in alcuni alimenti a matrice lipidica
- Fattori antiossidanti della dieta e stato redox dell'organismo umano
- Rischio associato alla presenza di microrganismi patogeni nei prodotti carnei e nei prodotti ittici
- Ricerca e dosaggio di nitriti, nitrati e nitrosocomposti. Stima delle assunzioni con la dieta e valutazione dell'esposizione a tali composti con gli alimenti.

Batteriologia e Micologia Medica

- Immunità antimicrobica: cellule dendritiche come interfaccia tra l'immunità naturale e specifica
- Identificazione e caratterizzazione dei determinati genetici di antibiotico resistenza in batteri enteropatogeni
- Ruolo del flagello di *Legionella Pneumophila* nella risposta immune dell'ospite
- Problematiche relative alla diagnosi di laboratorio della malattia di lyme e della leptospirosi
- Diagnosi e patogenesi delle candidiasi
- Enterotossine batteriche come adiuvanti mucosali: studio della funzione adiuvante e loro interazione con cellule del sistema immunitario
- Interazione microbatterio-macrofago: studio di nuovi fattori di virulenza e attività dei farmaci all'interno del fagocita

- Batteri enteropatogeni: caratterizzazione dei cloni a maggiore diffusione in Italia e studio dei loro principali fattori di virulenza
- Proprietà molecolari di proteine di superficie appartenenti a batteri anaerobi e microaerofili di interesse clinico
- Ruolo dell'interazione di batteri Gram-positivi e acido resistenti nel differenziamento di monociti in cellule dendritiche: regolazione dell'immunità specifica attraverso la modulazione dell'immunità naturale
- Nuovi metodi, modelli animali ed *ex vivo* per la valutazione dell'immunogenicità e sicurezza dei vaccini
- Caratterizzazione di ceppi batterici antibiotico-resistenti di rilevanza clinica circolanti in Italia: rapporto tra i determinanti di resistenza, la conalità e l'uso di antibiotici
- Componenti parietali di *Candida Albicans*: modulazioni biochimiche e immunogeniche nelle diverse forme di crescita del fungo e induzione di immunità naturale e acquisita protettiva
- Studio dei meccanismi molecolari e possibili fattori di virulenza associati all'adesione di batteri Gram-positivi

Biochimica Clinica

- Lo stress ossidativo e meccanico nell'invecchiamento eritrocitario
- La cellula staminale emopoietica neonatale: conservazione a lungo termine ed espansione *in vitro*
- Alterazioni molecolari alla base della lesione piastrinica da conservazione
- Megacariocitopoiesi e trombopoiesi: ruolo della ploidia nella produzione delle piastrine
- Diagnostica biochimico-tossicologica in matrici convenzionali e non convenzionali: applicazioni per l'attuazione delle normative del Codice della Strada e per le Dipendenze
- Abuso alcolico acuto e cronico: studio di indicatori biochimici. Il ruolo del laboratorio
- La medicina di laboratorio in ambito preventivo, ambientale e occupazionale: indicatori biologici e fattori predittivi
- Messa a punto, validazione e gestione di un sistema informativo in garanzia di qualità in medicina trasfusionale
- Metrologia e promozione della qualità in medicina di laboratorio in ambito preventivo, ambientale e occupazionale
- Diagnosi molecolare del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Prevenzione di patologie correlate nel paziente uremico in attesa di trapianto renale

Biologia Cellulare

- Tossicodipendenze e doping
- La *Drosophila* come strumento per la comprensione della patogenesi data dall'HIV e per l'analisi genetica dell'*Anopheles*
- Approcci computazionali allo studio di sistemi di interesse biomedico
- La regolazione della proliferazione e differenziazione nelle cellule staminali e nei progenitori ematopoietici
- Radicali liberi e malattie degenerative:fisiopatologia di specie rattive dell'ossigeno e dell'azoto
- Organizzazione molecolare del complesso di proteine-associate alla distrofina (DGC) nel sistema nervoso centrale: ruolo funzionale e coinvolgimento in neuropatologie
- Risonanza magnetica di cellule e tessuti tumorali: meccanismi molecolari alla base di alterazione metaboliche e fisiopatologiche
- Meccanismi molecolari e regolazione genica nella patogenesi e nelle trasmissione dei parassiti malarici

- Induzione nel modello murino della risposta immunitaria proteggente contro infezioni da virus pneumotropici a seguito di immunizzazioni con subunità virali

Chimica del Farmaco

- Un approccio multidisciplinare allo studio delle proprietà di stato solido di farmaci di uso consolidato
- Determinanti molecolari dell'attività biologica di farmaci antinfiammatori non steroidei: studio mediante tecniche spettroscopiche e computazionali
- Ligandi non peptidici del recettore oppioide della nocicettina (ORL-1): sintesi, proprietà farmacologiche e potenziale attività analgesica
- Qualità dei medicinali. Sistemi analitici combinati e/o complementari per la definizione della qualità di materie prime
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici
- Sviluppo di metodi cromatografici per la separazione semipreparativa di enantiomeri di composti biologicamente attivi contenenti centri chirali. Valutazione dell'attività biologica dei singoli enantiomeri mediante saggi *in vitro*
- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della medicina tradizionale afro-americana
- Farmaci contraffatti, un problema sanitario emergente: strategie analitiche per combattere la contraffazione dei medicinali

Ematologia e Oncologia

- I geni omeotici in cellule normali e tumorali: espressione, funzione e possibili strategie terapeutiche
- Ruolo del fattore di crescita delle cellule endoteliali (VEGF) sulla differenziazione unilinea di progenitori ematopoietici umani e su cellule dendritiche derivate da monociti maturi
- Regolazione del differenziamento e della sopravvivenza nella ematopoiesi normale e leucemica
- La riattivazione della sintesi di emoglobina fetale nei progenitori eritropoietici adulti normali: un approccio sperimentale nella terapia delle B-emoglobinopatie
- Meccanismi molecolari alla base della megacariocitopoiesi: ruolo delle MAPK sulla differenziazione e poliploidizzazione
- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari che regolano la proliferazione e il differenziamento delle cellule staminali
- Caveole e microdomini glicolipidici di plasmamembrana: ruolo funzionale nel differenziamento ematopoietico e in meccanismi di attivazione linfocitari (modello GP120/CD4/CXCR4)
- Cellule staminali normali e neoplastiche: studi di base e importanza clinica potenziale
- La plasticità delle cellule staminali ematopoietiche umane
- Ruolo dei recettori dei fattori di crescita e della transferrina nell'ematopoiesi normale

Epidemiologia e Biostatistica

- Infezione della cervice uterina da Virus del Papilloma Umano (HPV): storia naturale dell'infezione e meccanismi di cancerogenesi
- Banca dati della mortalità in Italia
- Epidemiologia dell'anziano e invecchiamento della popolazione
- Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari

- Modello per la stima dell'impatto relativo delle principali patologie nel determinare mortalità e invalidità, utilizzando al meglio i dati epidemiologici attualmente disponibili
- Sorveglianza delle epatiti acute virali e dei meccanismi di trasmissione (SEIEVA)
- Farmacoepidemiologia in età pediatrica: reazioni avverse a farmaci e appropriatezza d'uso
- Metodologie di valutazione e di miglioramento di qualità dei servizi sanitari
- Salute mentale: epidemiologia, prevenzione e trattamento dei disturbi psichici
- Epidemiologia dell'HIV e altre infezioni trasmesse per via sessuale
- Dinamiche di trasmissione delle infezioni nella popolazione generale: strumenti epidemiologici per lo studio delle malattie infettive e la valutazione degli interventi preventivi
- Salute della donna e dell'età evolutiva
- Epidemiologia genetica: approcci di studio applicati ad alcune malattie autoimmuni
- Epidemiologia e prevenzione degli eventi accidentali con particolare riferimento alla ricerca sui determinanti e fattori di rischio nella genesi degli incidenti stradali, domestici e del tempo libero
- Epidemiologia dei tumori

Farmacologia

- Correlate molecolari e cellulari dell'efficacia dei farmaci
- Ruolo modulatorio dei fattori locali sulla reattività cardiovascolare: aspetti fisio-farmacologici
- Farmacologia dell'età evolutiva: influenza esercitata a lungo termine dallo stress neonatale sui periodi critici dello sviluppo dei sistemi ormonali dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e dei sistemi oppiodi endogeni nei roditori
- Terapia genica e cellulare dello scompenso cardiaco
- Il controllo del dolore acuto e cronico: nuovi approcci farmacologici
- Recettori A_{2A} dell'adenosina ed $mGlu_5$ del glutammato come possibili target per il trattamento di patologie neurodegenerative

Fisica

- Basi biofisiche e radiobiologiche della radioprotezione
- Tecniche dosimetriche e metodi di stima dell'esposizione finalizzati alla valutazione dei rischi da radiazioni ionizzanti di origine naturale
- Tecniche di ottimizzazione per piani di trattamento radioterapici con fasci ad intensità modulata
- Biodosimetria EPR su smalto di denti
- Problematiche bioetiche legate alla sperimentazione in campo medico di tecniche che utilizzano le radiazioni ionizzanti
- Basi strutturali per il riconoscimento e la riparazione di lesioni indotte in acidi nucleici da mutageni ambientali
- Caratterizzazione delle sorgenti di radioattività naturale negli ambienti chiusi
- Dosimetria e stato solido per tecniche non convenzionali in radioterapia
- Effetti sulla salute delle radiazioni ionizzanti di origine artificiale
- Radiobiologia degli ioni pesanti
- Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici e sanitari
- Sviluppo di metodologie in radioterapia: aspetti innovativi nello studio della radiosensibilità cellulare e nel miglioramento della pratica clinica radioterapica

Fisiopatologia Organo e Sistema

- Modelli animali di riferimento per lo studio della plasticità neurocomportamentale: ruolo delle neurotrofine
- Cellule dendritiche nelle patologie autoimmuni del sistema nervoso centrale: ruolo nel mantenimento della risposta autoimmune e potenziale nuovo bersaglio immunoterapeutico
- Caratterizzazione di modelli animali di disturbi del neurosviluppo: valutazione di indici neurocomportamentali di danno in roditori esposti ad agenti colinotossici in età neonatale
- Fattori psicobiologici di rischio o di protezione per disturbi del comportamento e vulnerabilità all'offerta di sostanze ricreazionali in età evolutiva
- Meccanismi di controllo dell'attivazione microgliale nelle neuropatologie acute e croniche: studi biochimici e molecolari
- Meccanismi molecolari che regolano la sintesi e la degradazione del secondo messaggero AMP ciclico nelle cellule gliali e loro ruolo nella neuroprotezione
- Metodi statistici per l'analisi di dati neurocomportamentali con struttura complessa
- Canali permeabili al K+ in microglia: meccanismi di regolazione e loro ruolo nell'ambito dei processi neuroinfiammatori
- Qualità della relazione sociale e meccanismi di approfondimento: un modello animale

Igiene Ambientale

- Problemi igienico-sanitari legati ad aspetti microbiologici particolari di acque da destinarsi al consumo umano
- Gestione della qualità delle acque di balneazione e nuovi criteri di valutazione dell'esposizione a fattori di rischio
- Impatto sanitario di attività e insediamenti produttivi ad alto rischio
- Problemi emergenti di qualità delle acque e rischio sanitario
- Metodi di stima dell'esposizione in epidemiologia ambientale
- Indicatori di sostenibilità per la valutazione integrata degli impatti antropici sulle acque superficiali e strategie di protezioni delle risorse idriche per le popolazioni: il caso studio del bacino idrografico del fiume Tevere
- Microbiologia bioinformatica
- Valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso all'utilizzo sul suolo di ammendanti da rifiuti e di alcune tipologie di rifiuti
- La disinfezione delle acque potabili: valutazione comparativa dell'acido peracetico
- Effetti sulla salute umana di esposizioni ad antiparassitari: piani di sorveglianza e indagini mirate
- Modelli per la valutazione del rischio riproduttivo di sostanze ambientali
- Esposizione ad inquinanti tradizionali, PM10, PM2, 5, particelle ultrafini, e loro specifici componenti ed effetti sulla salute, in un'area urbana di Roma

Immunologia

- Cellule T regolatorie mucosali: ruolo nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nella induzione di tolleranza mucosale
- Studio dell'efficacia del sistema ADEPT mediante un approccio basato sul modello cellulare della resistenza multipla (MDR)
- Malattie infiammatorie croniche: ruolo delle cellule dendritiche e dell'IFN di tipo I
- Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani, possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi

- Qualità e sicurezza dei prodotti immunologici
- Studio dell'effetto di molecole e cellule regolatorie capaci di indurre uno stato di tolleranza della risposta immuno cellulare allogenica
- Studio dei meccanismi infiammatori e immunitari in patologie cardiovascolari ed eziologia aterosclerotica
- Risposta immunitaria nella echinococcosi cistica: diagnosi e immunoregolazione
- Omeostasi del sistema immunitario nelle patologie associate all'invecchiamento: ruolo dello sbilanciamento ossidativo

Ingegneria Biomedica

- Algoritmi e soluzioni tecnologiche per il trattamento della fibrillazione atriale
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* dell'effetto dei trattamenti laser sui biomateriali utilizzati nella riabilitazione orale in conservativa, in endodonzia e in implantologia dentale
- Funzionalità e compatibilità di superfici di biomateriali
- Studio biomeccanico del fallimento degli impianti protesici cardiovascolari
- Sviluppo di strumenti e metodi innovativi per la valutazione e il recupero della abilità motoria
- Metodi di oftalmologia digitale

Medicina Veterinaria

- Caratteristiche molecolari e immunogenetiche degli agenti zoonotici *Brucella* spp., *Mycobacterium bovis* e *Bacillus anthracis*
- Sorveglianza delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali in Italia: caratterizzazione dei ceppi di scrapie e BSE, studio dei fattori genetici di suscettibilità e resistenza e sviluppo di strategie di profilassi e controllo
- Identificazione e prevenzione del rischio sanitario in alimentazione animale
- Epidemiologia veterinaria: zoonosi trasmesse da alimenti e diffusione della resistenza agli antimicrobici in batteri di origine animale quali modelli per un'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale
- Zoonosi trasmesse da alimenti: sviluppo di metodologie e azioni per il controllo delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e *Campylobacter* spp. attraverso la filiera produttiva degli alimenti di origine animale
- Benefici e rischi da sostanze ad azione farmacologica nelle produzioni alimentari

Metabolismo e Bioclinica Patologica

- Regolazione operata dalle lipoproteine trasportatrici degli acidi grassi alimentari sulla espressione genica, attività e funzione dei recettori scavengers in relazione al ruolo del macrofago nelle fasi precoci dell'aterosclerosi a livello vasale
- Interazione tra membrane cellulari e lipoproteine. Studio biochimico e molecolare di alterazioni causa di dislipidemie e sequele vascolari
- Studio del complesso proteolitico funzionale coinvolto nella genesi dell'Alzheimer di tipo familiare, in modelli *in vivo* e *in vitro*
- Malattia celiaca: meccanismi di tossicità dei peptidi prolamminici. Sorveglianza nazionale delle complicanze
- Studio dell'influenza dello stress ossidativo sul rimodellamento e omeostasi del tessuto adiposo attraverso la valutazione di marker specifici del differenziamento e della funzionalità degli adipociti

- Studio del ruolo di fattori nutrizionali prenatali nella prevenzione e nella modulazione di processi neurodegenerativi in modelli sperimentali
- Patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario. Modelli per lo studio dei meccanismi patogenetici
- Studio di malattie genetiche causate da difetti nel catabolismo degli sfingolipidi

Parassitologia

- Infezioni da *Cryptosporidium* e *Giardia* attraverso alimenti e acque: metodi di identificazione ed epidemiologia molecolare
- Studio della risposta immune ad agenti zoonotici: *Cryptosporidium* e *Trichinella*
- Identificazione di marcatori molecolari in popolazioni di *Leishmania* e la loro applicazione nella sorveglianza e controllo della leishmaniosi umana e canina
- Studio sull'attuale distribuzione dei flebotomi in focolai del nord Italia e valutazione di una loro probabile espansione correlata ai futuri cambiamenti climatici
- Epidemiologia e controllo della malaria d'importazione in Italia
- Espressione genica differenziale in ceppi virulenti e avirulenti di *Toxoplasma gondii*: basi molecolari, ruolo nella virulenza e nella patogenesi

Tossicologia Applicata

- Biomonitoraggio della popolazione: aspetti metodologici e tossicologici dell'esposizione ad elementi neurotossici
- Sistemi di informazione e meccanismi di valutazione, gestione e riduzione del rischio legato all'uso di sostanze e preparati pericolosi
- Sviluppo e standardizzazione di metodi per la determinazione di residui nei prodotti di origine animale ad integrazione delle attività del Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui
- Valutazione delle conseguenze del rilascio di palladio, platino, rodio e altri metalli da marmitte catalitiche per autotrazione
- Valutazione dell'esposizione della popolazione a residui di antiparassitari tramite gli alimenti, con particolare riguardo ai lattanti e bambini
- Esposizione dell'uomo a materiali naturali e di sintesi. Rischi connessi con la cessione di contaminanti. Nuovi materiali e nuovi approcci

Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia

- La combustione e le emissioni autoveicolari quali principali fonti di inquinamento dell'aria nelle aree urbane: studio sulle relazioni tra caratteristiche dei combustibili e qualità delle emissioni con particolare riguardo alla loro influenza sui livelli di policlorodibenzodiossine e policlorodibenzofurani nell'aria urbana
- Modellizzazione del rischio chimico tossicologico: relazioni struttura-attività, bioinformatica e mappe spaziali
- Mismatch repair: controllo della stabilità del genoma nel processo di cancerogenesi
- L'interazione gene-ambiente nel metabolismo dei folati: effetti sulla integrità e segregazione cromosomica
- La proteina del retinoblastoma nel differenziamento della cellula normale e neoplastica
- Studio in situ sulla detossificazione da microcontaminanti organici persistenti in vongole (*Tapes* sp.) trapiantate in sedimenti a livello di contaminazione di fondo ambientale
- Epidemiologia molecolare dei tumori: ruolo della variabilità interindividuale nella riparazione del DNA

- Preparazioni a base di piante officinali: attività bioconservante e antimicrobica
- Modelli cellulari *in vitro* per la valutazione tossicologica e lo studio di meccanismi di sostanze naturali e di sintesi
- Identificazione di fattori metabolici di suscettibilità individuale a xenobiotici con diverso meccanismo di azione e implicazioni per la valutazione del rischio

Ultrastrutture

- Meccanismi di farmacoresistenza in cellule tumorali umane
- Le strutture batteriche di superficie nelle infezioni opportuniste: implicazioni patogenetiche e prospettive per immunoterapie alternative
- Valutazione *in vitro* e *in vivo* della biocompatibilità di nuovi materiali e delle prestazioni di dispositivi innovativi per implantologia
- Meccanismi di sopravvivenza allo stress e fattori di virulenza di batteri gastroenterici
- Tossine batteriche come agenti farmacologicamente attivi sul differenziamento muscolare
- Meccanismi di degenerazione neuronale nella malattia di Alzheimer e nella eccitotossicità: studi su colture cellulari e membrane modello
- Marker subcellulari di longevità, invecchiamento e degenerazione cellulare
- Correlazioni tra caratteristiche chimico-fisiche ed effetti biologici del particolato fine (<2,5 μm) e ultrafine (<0,1μm)
- Caratterizzazione antigenica e molecolare di rotavirus e calicivirus enterici
- Colture cellulari tridimensionali come nuovo approccio sperimentale *in vitro* per valutare gli effetti tossici di agenti di natura chimica e fisica: una proposta per limitare la sperimentazione animale
- Studio del meccanismo di azione di componenti ad attività antimicrobica del latte: prevenzione dell'infezione da patogeni gastroenterici o ad habitat gastrointestinale
- Malattie rare: dal Registro Nazionale a modelli di studio per il miglioramento degli approcci alla prevenzione, diagnosi e trattamento

Virologia

- Fattori di trascrizione primari e secondari effettori della risposta alle citochine, quali target nel controllo della crescita tumorale e del differenziamento
- Interferon di tipo I come adiuvanti di vaccini umani e per lo sviluppo di nuovi protocolli clinici di immunoterapia basati sull'uso di cellule dendritiche
- Virus dell'influenza come vettore di antigeni estranei per immunizzazione nella profilassi e immunoterapia
- Studio e prevenzione dell'influenza nelle sue diverse forme epidemiche e pandemiche
- Patogenesi, immunità e terapia delle infezioni da enterovirus
- Ruolo di monociti/macrofagi e di mediatori solubili da essi prodotti nella modulazione della risposta immune
- Controllo dell'infezione da HPV: nuovi approcci per la sua profilassi e la terapia
- Aspetti diagnostici e molecolari dell'infezione da herpesvirus umano 8 (HHV8) e delle patologie HHV8 associate
- Studio del ciclo replicativo del virus dell'epatite A e caratterizzazione di ceppi isolati in Italia
- Ecologia e meccanismi patogenetici di virus con ciclo naturale coinvolgente invertebrati e/o vertebrati
- Le encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo e degli animali causate da agenti infettivi non convenzionali
- Modelli preclinici per lo studio della modulazione della risposta immune alle infezioni virali e ai tumori

- Tecnologia dei microarray e sue applicazioni a ricerche biomediche di interesse strategico per la sanità pubblica
- Studio delle caratteristiche strutturali e biologiche di nuovi virus e varianti virali nelle infezioni da virus epatitici. Caratterizzazione eziologica e diagnostica
- Studio dei fattori virali nella patogenesi delle infezioni croniche da virus dell'epatite B e C. Applicazione di modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*
- Aspetti diagnostici e molecolari da retrovirus umani

Segreteria Attività Culturali

- Le nuove droghe: un'analisi interattiva tra scuola e istituti di ricerca. Una collaborazione tra studenti, insegnanti e ricercatori per la produzione di unità documentarie e didattiche sulle nuove droghe
- Produzione di un sistema prototipale per la rappresentazione geografica dei fattori di rischio utilizzabili ai fini della programmazione dei servizi sanitari

Servizio Biologico

- Isolamento e studio funzionale del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *Vibrio cholerae*: caratterizzazione della proteina e del suo ruolo nel meccanismo di difesa dall'ospite

Servizio Qualità e Sicurezza sulla Sperimentazione Animale

- Tecnologie riproduttive: transgenesi e sviluppo di metodi innovativi per la transgenesi e la terapia genica embrionale

Progetti di ricerca finanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (DL.vo 502/1992 art. 12)

Progetti di ricerca finalizzata

L'Istituto, nell'ambito del finanziamento previsto dall'articolo 12 del DL.vo 502/1992, ha avviato, fin dal 1993, una serie di procedure per lo sviluppo di attività di ricerca e di intervento sul territorio, coerenti con gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale.

In particolare, il Comitato Amministrativo dell'Istituto ha raccomandato che:

- i progetti siano pluriennali;
- i progetti siano di interesse nazionale o per il valore intrinseco o per gli obiettivi che perseguono;
- le parti di progetto a contenuto di ricerca sanitaria avanzata siano gestite attraverso bandi nazionali che consentano a tutta la comunità scientifica di partecipare in condizioni di assoluta trasparenza;
- i risultati ottenuti dai progetti siano vagliati attraverso procedure pubbliche.

I nuovi progetti approvati per l'esercizio finanziario 2001 sono i seguenti:

- Approcci immunoterapeutici innovativi nella lotta alle infezioni opportunistiche
- Regolazione On/Off tra proliferazione e differenziazione nella cellula staminale emopoietica
- Le cellule staminali ematopoietiche (CSE): caratterizzazione fenotipico-funzionale, plasticità e modelli di utilizzo preclinico
- Progetto multicentrico di valutazione degli esiti degli interventi psicosociali in psichiatria
- Nuovi approcci allo studio e alla terapia della degenerazione miocardica nell'insufficienza cardiaca
- Nuove strategie terapeutiche immunomodulatorie e neuroprotettive in modelli sperimentali di sclerosi multipla

- Associazione tra fattori ambientali, meccanismi genetici, molecolari e cellulari nelle patologie allergiche
- Fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle EST
- Fattori genetici e nutrizionali che influenzano peso corporeo e sviluppo di complicanze in soggetti obesi
- Ruolo degli elementi chimici neurotossici e della componente genetica nella eziopatologia delle malattie neurodegenerative
- Meccanismi di resistenza e terapie innovative del melanoma umano
- Cellule dendritiche e IFN di tipo I: studi finalizzati a nuove strategie di immunoterapia del cancro
- Ricerca di fattori endogeni o esogeni diversi dalla PrP coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE

Negli anni precedenti (1996-2000) sono stati varati i seguenti progetti:

- Terapie non convenzionali (1999)
- Sicurezza d'uso di farmaci impiegati nelle patologie dell'anziano (2000)
- Multiresistenza ai farmaci antitubercolari: meccanismi, impatto clinico ed approcci immunoterapeutici integrativi (2000)
- Studi per l'ottimizzazione della gestione dei trapianti di organi e tessuti (1999)
- Progetto nazionale salute mentale (1996)
- L'importanza dei fattori affettivi nei processi di apprendimento sociale: un modello animale (1997)
- Meccanismi infiammatori ossidativi e autoimmuni nelle malattie invalidanti del sistema nervoso e ricerca di nuove modalità terapeutiche (1999)
- Danno cerebrale ipossico/ischemico nel neonato: studi epidemiologici e sperimentali su diagnosi, terapie e recupero (2000)
- Ruolo dei determinanti diagnostici e terapeutici sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici (1997)
- Studio e realizzazione di un sistema di scintimammografia tomografica per uso clinico (1997)
- Miglioramento continuo di qualità di radioterapia: sviluppo di metodologie e loro applicazione sul territorio nazionale (1997)
- Citochine e farmaci emergenti per la modificazione delle risposte biologiche: sviluppo delle modalità e delle strategie di uso clinico (1997)
- Ruolo dello "Human herpesvirus-8" (HHV-8) di citochine, chemochine ed oncogeni nell'iniziazione e nella progressione del sarcoma di Kaposi: nuove strategie terapeutiche (1998)
- Le neoplasie ematopoietiche: bioterapie staminali innovative e modelli tumorigenici (1998)
- Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica (MRM) e di imaging convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico (1998)
- Programmi di verifica e revisione di qualità dell'assistenza sanitaria (1998)
- Studio dei meccanismi di trasporto dei farmaci antitumorali volto all'individuazione di approcci terapeutici idonei al superamento della farmacoresistenza (1998)
- Setil – studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfoemopoietico e del neuroblastoma nel bambino (1999)
- Sviluppo di bioterapie innovative antitumorali (1999)
- Studio dei determinanti socio-economici diagnostici e terapeutici per l'interpretazione delle differenze di sopravvivenza per tumore in Italia. Progetto itacare-3 (1999)
- Variabilità nei servizi sanitari (1999)
- Strategie innovative per la terapia anti-neoplastica su basi apoptotiche e differenziative (2000)
- Nuove Terapie Anti-tumorali con Interferon: dalla Ricerca di base al trial clinico con vaccini tumorali (2000)

- Valutazione dell'efficacia a lungo termine, dell'immunità cellulo-mediata, della prevenzione secondaria nei contatti familiari e della dose di richiamo dei vaccini acellulari contro la pertosse (Studio PROPER) (1996)
- Sistema informatizzato di notifica delle malattie infettive (SIMI) (1996)
- Strategie vaccinali e terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV (1998)
- Ruolo di agenti infettivi in patologie cardio- e cerebro-vascolari (1998)
- Antibiotico resistenza: quadro epidemiologico e sistemi di sorveglianza (1998)
- Aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni microbiche associate alle protesi vascolari ad impianto temporaneo (1998)
- Citochine come adiuvanti nella preparazione di vaccini di nuova generazione (1998)
- Infezione da virus influenzali umani ed animali: aspetti clinici, epidemiologici, patogenetici e molecolari (1998)
- Epidemiologia delle vaccinazioni in Italia (malattie dell'infanzia: pertosse, morbillo, rosolia, varicella, parotite) (1999)
- Storia naturale, terapia e prevenzione delle epatopatie acute e croniche (1999)
- Nuove strategie per lo sviluppo di vaccini virali (1999)
- Approcci innovativi della definizione di antigeni protettivi adiuvanti e correlati di protezione per vaccini batterici micotici e protozoari (1999)
- Caratterizzazione delle basi genomiche di infezioni virali batteriche e parassitarie e applicazioni per strategie di controllo (2000)
- Progetto Multidisciplinare sulla Terapia delle Malattie da Virus (2000)
- Predizione e prevenzione delle complicanze vascolari del diabete mellito (1998)
- Target patogenetici molecolari nella terapia della insufficienza cardiaca (1998)
- Antiossidanti naturali e riflessi sulle malattie cronico-degenerative (1998)
- Meccanismi immunoregolativi nella patologia infettiva e cronico-degenerativa mucosale (1998)
- Le patologie da allergia: sviluppo di strumenti diagnostici e terapeutici e valutazione della loro appropriatezza ai fini di una corretta gestione del paziente allergico (1998)
- Malattie infiammatorie croniche intestinali ed autoimmuni: componenti immunoregolatori della mucosa nella patogenesi e prevenzione (1999)
- Meccanismi patogenetici e loro immunomodulazione nella prevenzione e nel trattamento delle malattie allergiche (2000)
- Basi molecolari dell'Ipotiroidismo Congenito: predizione, prevenzione e intervento (2000)
- Progetto Nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici (1998)
- Ruolo dei fattori di rischio genetico ed ambientale nell'insorgenza delle neoplasie umane (1998)
- Malattie rare: registro nazionale e modelli di studio finalizzati al miglioramento delle modalità di prevenzione, eziopatogenesi, diagnosi e terapia (1999)
- Fattori genetici ed ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale di gemelli (2000)
- La plasticità delle cellule staminali emopoietiche post-natali (2000)
- Indagine sullo stato di salute della popolazione italiana (1997)
- Epidemiologia dell'anziano (1998)
- Il progetto cuore: epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore (1998)
- Stima dell'impatto relativo delle principali patologie nel determinare mortalità ed invalidità utilizzando al meglio i dati epidemiologici attualmente disponibili (1999)
- Valutazione del rischio igienico-sanitario correlato alla diffusione di protozoi patogeni in acque destinate al consumo umano ed in acque reflue (1998)
- Sicurezza d'uso dei pesticidi (1997)

- Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva (1999)
- Impatto sanitario dell'amianto: epidemiologia, fonti di esposizione e meccanismi patogenetici (1999)
- Effetti diretti e indiretti dei campi elettromagnetici sulla salute (2000)
- Effetti biologici dei campi magnetici di bassa frequenza sulla proliferazione cellulare e sul differenziamento embrionale. Effetti sanitari dei campi elettromagnetici a frequenze intermedie (300Hz – 10MHz) (1998)
- Studio caso-controllo sui tumori dell'encefalo, della testa e del collo in relazione all'uso di telefoni cellulari. Contributo italiano ad un progetto internazionale coordinato dalla IARC (1998)
- Sorveglianza degli effetti nocivi da alimenti: intolleranza ai cereali (1998)
- Criteri per la valutazione del rischio igienico-sanitario di contaminanti dell'acqua potabile e della dieta in popolazioni non omogenee per esposizione e vulnerabilità (1998)
- Nuovi sistemi di screening per il controllo dei contaminanti nei prodotti alimentari (1998)
- Valutazione del rischio associato al consumo di alimenti contenenti sostanze tossiche (1998)
- Sorveglianza di patologie emergenti, zoonotiche e da importazione (1998)
- Intossicazioni alimentari correlate con l'utilizzo di farmaci in zootecnia: valutazione del rischio sanitario mediante studi epidemiologici, biochimico-clinici, e farmacotossicologici (1998)
- Insorgenza, controllo e rilevanza clinica dell'antibiotico-resistenza in ambito umano. Meccanismi di trasmissione interumana, animale-uomo e da alimenti (1999)
- Valutazione della sicurezza d'uso degli organismi geneticamente modificati (OGM) per l'impiego in alimentazione umana (2000)
- Area progetto droga (2000)
- Individuazione e conoscenza nuovi problemi connessi all'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope (2000)
- Progetto nazionale per la formazione del personale delle discoteche ai fini della prevenzione dell'uso di sostanze stupefacenti e psicotrope tra i giovani (2000)
- Epidemiologia genetica della malattia di Alzheimer (2000)
- Progetto italiano sull'epidemiologia della malattia di Alzheimer (I.PR.E.A.) (2000)
- Modelli sperimentali di stress: effetti su morte neuronale e meccanismi di neuroprotezione (2000)
- Processi patogenetici e riparativi in modelli animali e in vitro della malattia di Alzheimer (2000)
- Meccanismi di traduzione dei segnali cellulari nell'Alzheimer ed altre patologie neurodegenerative (2000)
- Ruolo dei recettori A2a dell'adenosina e matabotropici del glutammato nelle demenze da neurodegenerazione striatale (2000)
- I segnali di traduzione legati ai pathway apoptotici e l'eziopatogenesi dell'Alzheimer (2000)
- Ruolo della nicastrina nell'eziopatogenesi dell'Alzheimer familiare: aspetti genetico-molecolari (2000)

Progetti di ricerca corrente

Negli anni finanziari 1999-2001, sono stati assegnati all'Istituto i fondi previsti dall'articolo 12 del DL.vo 502/1992 per la ricerca corrente.

Questi fondi sono stati utilizzati per finanziare progetti di ricerca applicativa e di elevata priorità per la salute pubblica, con particolare riguardo alle ricerche di qualità legate ad attività correnti di tipo istituzionale (obbligatorie, o d'altra natura), ivi comprese quelle di particolare valenza strategica.

Per l'anno 2001 sono stati finanziati per il secondo anno di ricerca i progetti varati nel 2000.

Si riportano, qui di seguito, i progetti varati per gli anni 1999-2000 e quelli finanziati per gli anni 2000-2001:

- Attuazione di un osservatorio permanente per la raccolta di informazioni e dati sulla sicurezza degli alimenti
- Nuovi approcci alla tipizzazione molecolare ai fini della sorveglianza, microbiologica e della qualità degli interventi per il controllo delle malattie infettive
- Il sangue di cordone ed il trapianto di midollo
- Problematiche emergenti in medicina trasfusionale sulla sicurezza e l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti
- Nuove tecnologie informatiche di analisi di biosequenze
- Nuove strategie per la verifica della qualità dei medicinali: problemi connessi con la liberalizzazione della produzione delle materie prime
- Manipolazione ex vivo delle cellule staminali ematopoietiche: applicazione in modelli clinico-terapeutici trapiantologici e trasfusionali
- Programma italiano per la sorveglianza dei tumori
- L'aborto volontario in Italia: studio delle tendenze e dei fattori di rischio
- Progetto pilota per la sorveglianza di popolazioni esposte a prodotti fitosanitari
- Rischi sanitari in siti inquinati ed in particolari condizioni di esposizione ad agenti inquinanti
- Sicurezza delle immunoglobuline umane ad uso terapeutico. Ulteriori approcci per incrementare la qualità del plasma destinato al frazionamento e sviluppo di un modello per la produzione di anticorpi umani ricombinanti come alternativa terapeutica
- Messa a punto di un banco di prova per la valutazione biomeccanica dell'assistenza e del recupero cardiaco
- Strumentazione e metodi per la valutazione funzionale della mano nel trapianto di organo prelevato da cadavere
- Sviluppo e gestione di procedure e materiali di riferimento per la sorveglianza delle zoonosi ed il controllo della "filiera produttiva" zootecnica
- Diagnostica avanzata in parassitologia e standardizzazione delle procedure
- Raccolta e diffusione dell'informazione del campo della bioetica tramite un sistema elettronico integrato
- Miglioramento della prevenzione e della gestione delle intossicazioni acute
- Studio per la valutazione dell'assunzione e dei fattori di trasferimento di PCB, PDDD e PCDF da mangimi contaminati alla trota dell'acquacoltura
- Correlazioni fra caratteristiche chimico-fisiche ed effetti biologici del particolato aerodisperso inalabile (PM10)
- Valutazione virologica ed epidmiologica della circolazione dell'influenza in Italia
- Studio dell'eziologia e dell'incidenza delle paralisi flaccide acute in Italia. Ricerca di poliovirus nell'ambiente, in soggetti sani e con immunodeficienza
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate in Italia; epidemiologia, fattori di rischio e test diagnostici
- Valutazione del rischio sanitario ed ambientale nello smaltimento dei rifiuti solidi urbani e dei rifiuti pericolosi
- Metodologie avanzate per la valutazione della radiosensibilità cellulare in relazione allo stato proliferativi
- Terapia genica dello scompenso cardiaco
- Strategie per un'accurata e rapida risposta ai pericoli microbici emergenti veicolati da alimenti
- Centro nazionale di riferimento per il botulismo: sorveglianza e ricerca
- Metodi innovativi per la valutazione della qualità dei vaccini anti-infettivi

- Deficit di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi: protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico
- Monitoraggio non-invasivo mediante risonanza magnetica di meccanismi patogenetici nell'encefalopatia spongiforme e in tumori cerebrali: identificazione e valutazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi
- Determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea
- Ottimizzazione dei trattamenti terapeutici anti-tumorali: potenziamento terapeutico e riduzione di effetti collaterali
- Infezione della cervice uterina da virus del papilloma umano (HPV), valutazione di test molecolari aggiuntivi di screening (HCII e PCR), identificazione di genotipi HPV ad alto rischio e sviluppo di un vaccino anti-HPV utilizzante virus like particles
- Tumore polmonare nelle donne ed esposizione a radon nelle abitazioni
- Approcci biostatistici ed etologici per la tutela del benessere psicofisico degli animali da laboratorio e della qualità del dato sperimentale
- Fattori di rischio ambientali emergenti e nuovi approcci metodologici di prevenzione primaria
- Sviluppo di metodi e preparati di riferimento per la standardizzazione di prodotti immunologici
- Messa a punto di prove tecnologiche per la valutazione in vitro ed in vivo di dispositivi dentali impiantabili e della loro osteointegrazione
- Approcci innovativi per la valutazione della sicurezza dei prodotti della pesca
- Aspetti diagnostici, epidemiologici e terapeutici delle malattie lisosomiali e perossisomiali
- Valutazione di efficacia e validazione sul campo di vaccini sperimentali contro malattie parassitarie zoonotiche
- Valutazione del rapporto rischio/beneficio nel riutilizzo di dispositivi medici ai fini della sicurezza d'uso
- Esposizione a organoalogenati persistenti: valutazione del rischio per la salute riproduttiva femminile
- Sviluppo di modelli in vitro per l'analisi morfologico- ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologia
- Valutazione e validazione dei metodi di screening e di diagnosi nelle infezioni da virus hbv, hcv, varianti virali e nuovi agenti eziologici di epatiti virali
- Effetti dell'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza sulla proliferazione e sui checkpoints di cellule normali, tumorali ed embrionali
- Il ruolo dei polimorfismi genetici e dei difetti nella riparazione del DNA nel tumore gastrico

Inoltre, una quota parte del finanziamento 2000 è stata destinata al finanziamento dei progetti intramurali sopra dettagliati.

Programmi speciali

Programma sulla Terapia dei Tumori

Il Programma Terapia dei Tumori, iniziato nel quinquennio 1987-1991 e proseguito nel triennio 1995-1997, è stato rinnovato per gli anni finanziari 1999-2001 (Legge 14 ottobre 1999, n. 362, art. 3, commi 5 e 6) e quindi copre l'attività di ricerca del triennio 2000-2002.

Il Comitato Scientifico del Programma ha selezionato e approvato una serie di progetti di ricerca triennali, varando il finanziamento del primo anno di ricerca (2000-2001) di ciascun progetto, specificamente del Sottoprogetto I ("Molecular targeting in cancer therapy") e del Sottoprogetto II ("Stem cells in cancer therapy").

Il Comitato ha inoltre suggerito l'opportunità di procedere al finanziamento del secondo anno di ricerca (2001-2002) all'inizio del secondo semestre del 2001 in forma del tutto analoga al finanziamento del primo anno, suggerimento accolto dal Comitato Scientifico dell'Istituto.

Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali umane post-natali

La legge finanziaria 2001 (23 dicembre 2000, n. 2388, art. 92, Comma 6) ha varato il Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali, con un finanziamento di 5 miliardi di lire per ciascuno degli anni 2001, 2002 e 2003.

Il Programma prevede ricerche sperimentali, precliniche e cliniche specificamente focalizzate sulle cellule staminali umane post-natali. Non vengono quindi comprese nel Programma le ricerche focalizzate prevalentemen-te su cellule staminali umane embrionali e fetali, e quelle riguardanti esclusivamente cellule staminali non umane.

È previsto che il Programma sulle cellule staminali sia affidato all'ISS, in collaborazione con gli IRCCS che svolgono attività in questa area tecnico-scientifica, secondo il modello di gestione già attuato per i Programmi di ricerca sulla Terapia dei Tumori. Il Programma verrà gestito dalla Commissione Nazionale sulle Cellule Staminali, nominata nel novembre 2001.

Programma nazionale di intervento sull'AIDS

Le iniziative di intervento e di ricerca sull'AIDS hanno portato il nostro Paese ad inserirsi con prestigio e dignità – secondo quanto riconosciuto a livello internazionale – fra i migliori Paesi europei per qualità e importanza delle iniziative intraprese.

Fine ultimo di queste iniziative è stato quello di promuovere la crescita culturale e scientifica, nonché di avere come ricaduta l'ottimizzazione delle risorse nel campo dell'assistenza.

Progetti di ricerca

Dal 1988 l'Istituto finanzia e coordina la ricerca sull'AIDS in Italia da svolgersi sia in sede, sia in altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e del Servizio Sanitario Nazionale).

L'attività di ricerca viene attuata mediante l'organizzazione e la gestione di progetti annuali che hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nella impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS.

Negli ultimi anni si è proceduto a:

- suddividere i finanziamenti fra fondi "intramurali", destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi "extramurali", per unità esterne;
- articolare le aree prioritarie di ricerca nei seguenti quattro Progetti di ricerca sull'AIDS:
  - Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziali;
  - Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV;
  - Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale;
  - Infezioni opportunistiche e tubercolosi.

I fondi "extramurali" sono destinati a finanziare il Programma nazionale di ricerca sull'AIDS, che è riservato esclusivamente alle unità esterne all'ISS e per il quale sarà bandito un *Call for proposals*.

Il Programma è articolato nei quattro progetti di ricerca succitati, per ciascuno dei quali sono previste sia delle risorse preallocate, sia una gestione autonoma da parte di Comitati scientifici indipendenti.

I fondi "intramurali" sono destinati a finanziare le seguenti iniziative:

- i progetti di ricerca proposti dai gruppi interni all'ISS, i quali saranno suddivisi nelle stesse aree tematiche identificate per il succitato Programma nazionale, con l'aggiunta, dato il particolare impegno dell'ISS in questo settore, di uno specifico progetto finalizzato allo sviluppo di un vaccino per l'HIV/AIDS. I progetti dei gruppi interni all'ISS saranno selezionati tramite gli stessi meccanismi adottati per i progetti extra-murali;
- il coordinamento e l'organizzazione dei progetti di ricerca sull'AIDS: per la copertura da parte dell'ISS delle spese relative sia alle risorse umane che ai costi di gestione di tale impegno.

Attività di intervento e sorveglianza

Sono stati attivati i seguenti progetti di intervento e sorveglianza svolti in stretto coordinamento con istituzioni nazionali o internazionali e con la collaborazione, se del caso, di centri esterni:

- Centro Operativo AIDS
- Progetto di ricerca e lotta all'AIDS in Uganda
- Progetto AIDS Africa (prevenzione della trasmissione verticale)
- Progetto interventi sull'HIV/AIDS nei Paesi in via di sviluppo
- Progetto per lo sviluppo di un vaccino in Africa
- Progetto coordinamento di studi clinici nazionali e internazionali (collaborazione scientifica Italia-USA)
- Progetto azione concertata per lo sviluppo di un vaccino per l'AIDS (collaborazione scientifica Italia-USA)
- Progetto per studi di fattibilità di trials vaccinali (in Italia e in Africa)
- Programma di valutazione esterna di qualità per i saggi anti-HIV e per i virus epatitici presso i Centri trasfusionali e i Laboratori diagnostici.

Proseguono anche le seguenti iniziative, gestite dall'ISS, ma i cui fondi sono prevalentemente distribuiti all'esterno:

- Progetto AIDS sociale
- Borse di studio AIDS

Registri nazionali epidemiologici

I registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti dalla patologia cui si riferiscono gli stessi, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, le fluttuazioni nello spazio e nel tempo della stessa. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

I registri nazionali attivati sono:

- Registro nazionale AIDS (RAIDS)
- Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita
- Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti
- Registro nazionale della legionellosi
- Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jacob e sindromi correlate
- Registro nazionale della malattia di Gaucher
- Registro nazionale delle malattie rare
- Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma
- Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta (SEIEVA)

Attività scientifica di ricerca e servizio

L'evoluzione della domanda di salute del Paese, ben testimoniata dalla relazione sullo stato di salute del Paese e dal Piano Sanitario Nazionale, conferma la necessità dell'impegno dell'Istituto in importanti campi della salute pubblica e richiede, anche con una serie di specifici provvedimenti normativi, l'attivazione di servizi dedicati che raggruppano attività parzialmente già in corso. Sono state pertanto approvate e finanziate le attività scientifiche di ricerca e di servizio dell'Istituto Superiore di Sanità la cui gestione continuerà nell'anno 2002. Tali attività scientifiche sono:

- Scuola Nazionale di Sanità Pubblica
- Sistema per l'Assicurazione della Qualità
- Programma per i Percorsi Diagnostico Terapeutici
- Centro Nazionale Malattie Rare

- Osservatorio su fumo, alcool e droga
- Osservatorio Epidemiologico Nazionale
- Centro Nazionale Trapianti
- Programma Istituto Superiore di Sanità di Valutazione Scientifica

ATTIVITÀ DI PREVENZIONE E CONTROLLO

L'Istituto svolge dalla sua 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), delle tecnologie biomediche.

Nel 2000 i laboratori dell'Istituto hanno eseguito complessivamente 20.691 controlli nei diversi settori di competenza. Sono stati espressi complessivamente 2.475 pareri che hanno coinvolto tutti i laboratori dell'Istituto. Sono state esaminate complessivamente 516 certificazioni. Sono state infine effettuate 378 ispezioni.

Alcuni compiti nuovi sono stati assegnati, da disposizioni varie, all'Istituto nel corso del 2000 e vedranno perciò il raggiungimento degli obiettivi prefissati durante il 2001. I più significativi tra questi sono descritti di seguito.

Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Laboratori e dei Servizi fornendo una evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il "Sistema per l'Assicurazione della Qualità" (SAQ). Tale Sistema – definito e controllato in maniera dinamica – è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo n. 267 del 30 giugno 1993. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e una attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del *modus operandi* del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nei controlli ufficiali.

Questo processo, ruttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli audit annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della qualità del Presidente dell'Istituto;

- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard e altri documenti della qualità per la gestione e il controllo del sistema.

Si fa presente però che le suddette attività sono state espletate da un nucleo di tre sole persone, regolarmente in servizio presso i laboratori di Ingegneria Biomedica e Biologia Cellulare, che hanno potuto dedicare all'assicurazione della qualità dell'Istituto solo parte del loro tempo, ovviamente con il consenso dei rispettivi Direttori di Laboratorio.

La situazione provvisoria rappresentata, venutasi a creare in conseguenza ai problemi emersi nel corso delle ispezioni previste nell'accordo di mutuo riconoscimento delle attività ispettive nel settore dei farmaci tra Unione Europea e Canada, non è più sostenibile dall'Istituto, in quanto un sistema di assicurazione della qualità funzionante si basa sulla chiara e inequivocabile definizione della sua struttura e delle sue competenze.

Attività di formazione in sanità pubblica

L'ISS conduce da parecchi anni un'attività didattica paragonabile alle scuole di sanità pubblica presenti nella maggior parte dei Paesi sia dell'Unione Europea, che a livello internazionale più ampio. Solo nell'anno 2001, l'ISS ha organizzato più di cento manifestazioni tra corsi, convegni, workshop e seminari, con una partecipazione di oltre 5.000 professionisti, prevalentemente operanti nelle strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

La missione formativa dell'ISS è chiaramente indicata dal recente DL.vo 300/1999, che attribuisce all'ISS la nuova personalità giuridica di ente autonomo e quattro funzioni principali: la ricerca, la sperimentazione, il controllo e, appunto, la formazione.

Le aree tecniche di formazione di competenza dell'ISS sono illustrate dal DPR 484/1997 e dal DL.vo 229/1999 e possono essere riassunte come segue:

- formazione manageriale nell'area di sanità pubblica, con precipua attenzione rivolta ai profili professionali in essa ricompresi: direzioni sanitarie aziendali, direzioni sanitarie di presidio e di distretto, direzioni dipartimentali di prevenzione, medicina del lavoro, organizzazione dei servizi sanitari ed epidemiologia;
- formazione continua del personale dell'SSN nelle aree di competenza del Ministero della Salute e in quelle in cui si realizza l'attività scientifica, di controllo e certificazione di cui l'Ente ISS è titolare, secondo le modalità indicate dal programma ECM del Ministero della Salute;
- aree di tradizionale impegno dell'ISS, quali: l'epidemiologia e la biostatistica, la comunicazione in sanità e l'educazione alla salute, i metodi didattici innovativi, le tematiche di salute relative all'ambiente, il controllo delle malattie infettive e parassitologiche e la medicina veterinaria, per citarne alcune;
- il nuovo ambito delle terapie palliative, con specifica attenzione alla acquisizione di competenze gestionali orientate ai progetti *hospice* regionali.

L'ISS intende ribadire l'impegno verso la ricerca, la promozione e la diffusione di metodi didattici rilevanti ed efficaci nell'ambito della "nuova sanità pubblica", come definita dalla WHO.

L'attivazione del progetto speciale che porterà alla realizzazione della Scuola Nazionale di Sanità Pubblica (SNSP) si propone, tra i vari obiettivi, di definire il quadro strutturale e concettuale di riferimento per lo sviluppo di una didattica attiva, centrata sul discente adulto e orientata a fornire un'adeguata riposta formativa che riconcili le esigenze dei professionisti del Servizio Sanitario Nazionale, del Piano Sanitario Nazionale, del profilo epidemiologico e socio-sanitario della popolazione e con i bisogni di salute di tutti i cittadini che da tale servizio sono garantiti.

Centro Nazionale Trapianti

Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) è un organismo previsto dall'art. 8 della Legge n. 91/1999 con funzioni di coordinamento sul complesso delle attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale. Attivo dal marzo 2000, è composto dal Presidente dell'ISS con funzione di Presidente, da un Direttore nominato dal Ministro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali.

Il CNT rappresenta l'organismo tecnico del Ministero della Salute nel settore dei trapianti e, come tale, viene coinvolto nelle attività istituzionali, organizzative, assistenziali e di informazione, con compiti di rappresentanza negli organismi internazionali del settore.

Per poter svolgere i propri compiti, il CNT si avvale della Consulta tecnica permanente per i trapianti, di personale appartenente all'ISS, nonché di personale a contratto per specifiche funzioni che richiedono professionalità non presenti nell'Istituto e, nell'ambito delle rispettive competenze, della collaborazione dei laboratori di Ingegneria Biomedica e di Immunologia dell'ISS.

L'attività del CNT trova, inoltre, supporto, su tematiche specifiche, nella collaborazione di esperti che partecipano ai gruppi di lavoro indicati dalla Consulta Tecnica Nazionale. Al CNT è stato affidato a livello internazionale il coordinamento per la realizzazione di un progetto europeo volto alla costituzione di una base dati internazionale dedicata alle attività di trapianto.

Il progetto è stato accettato in un bando per un programma di ricerca finanziato dalla Comunità Europea dedicato alle telecomunicazioni.

Nel corso del 2002 l'attività del CNT, ai sensi dell'art. 8 della Legge n. 91/1999, sarà finalizzata a:

- la collaborazione alla stesura di decreti e la stesura di linee guida;
- i rapporti con il Ministero, con le Regioni, con le Istituzioni internazionali e con gli organismi tecnici del settore a livello nazionale;
- compiti di coordinamento e di valutazione di qualità sulle attività di donazione, prelievo e trapianto di organi e tessuti, compiti di informazione per le istituzioni e i cittadini;
- compiti di natura tecnica relativi al completamento e alla gestione del sistema informativo nazionale dei trapianti;
- compiti di rappresentanza a livello nazionale e internazionale;
- compiti di collaborazione alla formazione del personale medico e infermieristico dedicato al coordinamento delle attività di prelievo (art. 12 della Legge n. 91/1999).

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) cui consegue il trasporto della vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 l'anno ogni 100.000 residenti).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "*Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici*" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA). L'art. 4 della stessa legge attiva "*presso l'Istituto Superiore di Sanità un sistema informativo per la raccolta ... (omissis)... dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)*".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il sistema informativo, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso. Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del sistema informativo: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge n. 493/1999, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso. È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

Sicurezza stradale

Gli incidenti stradali rappresentano un problema prioritario per la sanità pubblica in quanto a questi eventi conseguono ogni anno 8.000 morti, 20.000 invalidi, 170.000 ricoverati e 600.000 prestazioni di Pronto Soccorso non seguite da ricovero.

Il gruppo più vulnerabile è rappresentato dai giovani tra i 15 e i 29 anni: dei 300.000 soggetti morti dal 1970 ad oggi per questa causa un terzo era costituito dai giovani di questa fascia di età.

Negli ultimi anni, l'azione dell'Istituto in questa area-problema è stata incisiva e rilevante, non solo per gli aspetti strettamente epidemiologici ma anche per quelli legislativi e valutativi, come mostrano i contributi dati alla formulazione di leggi quali quelle sull'uso obbligatorio del casco e delle cinture, o la definizione del limite legale dell'alcolemia dei conducenti e delle modalità di determinazione dell'alcolemia mediante idonea apparecchiatura, nonché le valutazioni promosse per il loro impatto.

Nel 2001 l'Istituto ha contribuito alla definizione degli "Indirizzi generali e linee guida di attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale" e attualmente partecipa con i suoi rappresentanti:

- alla Consulta Nazionale sulla Sicurezza Stradale, istituita presso il CNEL;
- al Comitato della Sicurezza Stradale, istituito presso il Ministero della Infrastrutture e dei Trasporti.

Sempre nel corso del 2001, l'Istituto:

- ha coordinato un progetto nazionale (Casco2000) per un controllo dell'attuazione della legge 472/1999 che ha esteso l'uso obbligatorio del casco ai ciclomotoristi maggiorenni, mettendo in evidenza una riduzione del trauma cranico pari al 60%;
- ha attivato un progetto globale sugli aspetti sanitari della sicurezza stradale (progetto DATIS), che sta fornendo le prime stime affidabili di incidenza dei traumi stradali, di prevalenza dell'invalidità conseguente e dei relativi costi. Sempre nell'ambito di questo progetto, ha attivato una sorveglianza nazionale dell'uso del casco e delle cinture di sicurezza (sistema ULISSE);
- ha partecipato, come partner italiano, al progetto europeo EUROCOST sul costo dei traumi.

Nel corso del 2002, l'Istituto coordinerà ulteriori progetti nazionali di ricerca e di intervento, tra i quali vale la pena ricordare:

- il progetto per lo studio del ritorno alla guida dei soggetti post-comatosi (progetto COMASS) in collaborazione con l'IRCCS Fondazione Santa Lucia;
- il progetto di informazione del medico di famiglia sull'interazione tra farmaci e guida di autoveicoli (progetto FARMIS).

Tutte queste attività rientrano nell'Accordo-Quadro esistente tra Istituto Superiore di Sanità e Ispettorato Generale Circolazione e Sicurezza Stradale del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, e sono da quest'ultimo finanziate.

Infine, sempre nel 2002 l'Istituto parteciperà come unità operativa al progetto di ricerca sulla gravità dei traumi (progetto GRAVIT) coordinato dall'ISPESL.

Lotta al doping sportivo

La legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale.

La legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero dei Beni Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal CIO;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con decreto del 13 aprile 2001 (GU 08/05/2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

Prodotti fitosanitari

Nell'ambito degli adempimenti previsti ai fini della semplificazione delle procedure di autorizzazione alla immissione in commercio dei prodotti fitosanitari è stato pubblicato il DPR n. 290/2001 che prevede due elementi fondamentali:

1. abrogazione della Commissione Consultiva di cui all'art. 20 del DL 17/3/1995 n. 194 (Commissione Fitofarmaci) attualmente operativa presso il Ministero della Salute;
2. attribuzione all'Istituto Superiore di Sanità di buona parte dei compiti precedentemente svolti dalla suddetta Commissione.

Tali compiti, per i quali il Ministero della Salute di concerto con i Ministeri dell'Ambiente e delle Politiche Agricole e Forestali stipulerà una convenzione con l'ISS, ed eventualmente con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

- proporre, in base alla documentazione presentata dal richiedente, la classificazione tossicologica dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre la concessione o il diniego dell'autorizzazione;
- effettuare il controllo analitico, tossicologico, agronomico e dei rischi ambientali, dei prodotti fitosanitari e dei principi attivi in essi contenuti e dei presidi sanitari, anche attraverso l'esame dei dati forniti dai richiedenti le autorizzazioni;
- proporre l'eventuale modifica di classificazione dei principi attivi dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre, per ciascun principio attivo e per ciascun prodotto fitosanitario o presidio sanitario, eventuali prescrizioni e limitazioni particolari quali: tipo di formulazione, compatibilità di miscela, natura e caratteristiche delle confezioni e loro contenuti precisando, caso per caso, la massima concentrazione dei principi attivi che può essere consentita nel presidio sanitario, l'eventuale colorazione o altro trattamento dello stesso, le indicazioni e istruzioni particolari da inserire in etichetta e le eventuali misure minime delle indicazioni obbligatorie;
- proporre, per ciascun principio attivo o per associazione di principi attivi, i limiti di tolleranza nei diversi prodotti agricoli e derrate alimentari e l'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta e, per le derrate immagazzinate, tra l'ultimo trattamento e la immissione al consumo;
- esprimere, in base all'esame della relativa documentazione tecnica, un giudizio sulla effettiva consistenza dei metodi d'analisi proposti dalla ditta richiedente per effettuare le determinazioni sia dei principi attivi nel presidio sanitario e prodotti fitosanitari, sia dei residui dei principi attivi e dei loro eventuali metaboliti nocivi, secondo quanto richiesto in forza di legge e del presente regolamento;
- scegliere e proporre i metodi d'analisi, sia per il controllo dei principi attivi nei presidi sanitari e prodotti alimentari, nel suolo e nelle acque, nonché i rispettivi aggiornamenti;
- provvedere ad effettuare il programma di valutazione delle sostanze attive oggetto di revisione comunitaria, nonché procedere alla valutazione tecnico-scientifica delle domande prodotte ai fini dell'iscrizione di una sostanza attiva nell'allegato I del decreto legislativo 17 marzo 1995 n. 194.

Le suddette convenzioni dovranno altresì prevedere che:

- l'Istituto convenzionato adempia ai compiti affidatigli ai sensi del comma precedente mediante articolazione in gruppi di lavoro nei quali sia garantita la presenza di tecnici designati dalle amministrazioni, rappresentative degli interessi pubblici individuati dalle norme comunitarie in materia, dell'Ambiente, delle Politiche Agricole e Forestali e dell'Industria, Commercio e Artigianato;
- nel parere a rendersi sia riportato, in ogni caso, l'eventuale contrario avviso espresso dai suddetti tecnici;
- l'Istituto convenzionato possa avvalersi anche di esperti esterni all'Istituto stesso, qualora lo richiedano esigenze tecnico-valutative e consultive derivanti dalla applicazione del DL.vo 17 marzo 1995 n. 194 e del presente regolamento.

Oltre a queste attività, nel corso del 2001, a seguito dell'assegnazione di nuovi compiti o dell'estensione di compiti esistenti, attraverso precisi provvedimenti, l'Istituto ha svolto:

- compiti di certificazione per i dispositivi medici dell'Unione Europea;
- controllo delle attività trasfusionali e dei prodotti derivanti dal plasma;
- valutazione e controllo delle sostanze chimiche "esistenti" (Regolamento UE 93/793; DPCM 29 novembre 1994);
- collaborazione con il Ministro della Sanità per l'individuazione e l'adeguamento dei percorsi diagnostici e terapeutici (art. 1, comma 28, Legge finanziaria 23/12/96, n. 662);
- collaborazione con il Ministro della Sanità allo scopo di acquisire, con l'apporto dell'Osservatorio Nazionale sulla salute mentale, i dati relativi all'attuazione della Legge 13 maggio 1978 n. 180, al fine, tra l'altro, di redigere il progetto obiettivo "Tutela della salute mentale", all'interno del piano sanitario nazionale (art. 32, comma 5 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449);
- attività relative alla realizzazione dei piani triennali di indagini previste dall'art. 17, 4 comma, del DL.vo 194/195, la cui attuazione sarà regolamentata con un Decreto Ministeriale di prossima emanazione.

Sono stati infine istituiti:

- l'Unità di Notifica Nuove sostanze Chimiche (DL.vo 3/2/1997, n. 52) e l'Archivio dei Preparati Pericolosi con finalità di prevenzione e pronto intervento in caso di intossicazione acuta ai fini della prevenzione e del pronto intervento (art. 12 DM 18/1/1992);
- il Laboratorio Comunitario di Riferimento (CRL) ed il Laboratorio Nazionale di Riferimento (NRL) per i residui (Direttiva CE 96/23 del 29 aprile 1996).

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

A seguito dell'entrata in vigore della Legge n. 107/1990 e dei suoi decreti di attuazione, l'ISS è stato incaricato dello svolgimento di nuovi compiti, tra cui:

- coordinamento del servizio trasfusionale attraverso i centri di Coordinamento e Compensazione regionali (Emoscambio, Registro Nazionale del sangue e del plasma, Registro Nazionale degli emoderivati);
- controllo (ispezioni alle aziende di produzione degli emoderivati: controllo delle attività dei servizi trasfusionali attraverso l'effettuazione dei programmi di VEQ).

Successivamente, a seguito dell'emanazione del DM 28 agosto 1996, è stato introdotto anche nel nostro Paese il controllo (lotto per lotto) degli emoderivati affidandone l'esecuzione all'ISS.

Più recentemente, il DM 17 luglio 1997 "Regolamento per la disciplina dei compiti di coordinamento a livello nazionale delle attività dei Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione in materia di sangue ed emoderivati", nel definire la competenza tra Ministero della Salute, ISS e Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, ha assegnato all'ISS i seguenti compiti:

- promozione e organizzazione di programmi di controllo di qualità esterno riguardanti le procedure e le metodiche diagnostiche in campo strumentale;
- definizione (in collaborazione con il Ministero della Salute) e attuazione di un programma nazionale di emovigilanza;
- promozione di programmi di formazione per l'esercizio di attività di vigilanza e controllo di competenza delle Regioni nei confronti delle strutture trasfusionali;
- supporto tecnico per tutti i compiti assegnati al Ministero della Salute.

Infine, si ritiene necessario istituire presso l'ISS un'apposita struttura che riunisca tutte le competenze necessarie per l'implementazione delle funzioni di coordinamento tecnico-scientifico e di controllo sopra menzionate, attraverso la costituzione di un Centro Nazionale per il Coordinamento e Controllo Sangue ed Emovigilanza.

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Produzione

In anni recenti, l'attuale Ministero della Salute è stato coinvolto nel processo di mutuo riconoscimento delle attività ispettive di verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione nelle officine farmaceutiche che producono medicinali ad uso umano.

Tale processo, che ha preso avvio con la definizione di un programma di visite reciproche tra ispettori europei e ispettori canadesi, vedrà in futuro coinvolti altri Paesi tra i quali gli Stati Uniti.

Nel recente passato, l'attività svolta è stata incentrata sulla visita in Italia di un ispettore canadese che, in varie riprese, ha esaminato le strutture ispettive del Ministero della Salute. Poiché nel protocollo del mutuo riconoscimento era anche previsto un accertamento sulla qualità dei laboratori a supporto dell'attività ispettiva stessa eventualmente esistenti, sono state effettuate varie visiteanche in Istituto da parte degli ispettori canadesi.

Globalmente, in tale processo sono stati visionati i laboratori di Immunologia, Biochimica Clinica e il Servizio Biologico e, dopo una serie di interazioni tra l'ispettore e il Responsabile del Sistema di Assicurazione della Qualità dell'Istituto, anche altri laboratori.

In parallelo, le visite ispettive si sono ripetute presso i responsabili del Ministero, ma, mentre l'Istituto ha ottenuto il riconoscimento del proprio impegno e il raggiungimento di un livello formale accettabile (essendo il livello sostanziale presente e dimostrabile da sempre), il Ministero ha continuato a mostrare alcune lacune connesse prevalentemente con un inadeguato numero di ispettori a disposizione per l'attività ispettiva stessa. È stata pertanto decisa dal precedente Ministro della Salute la creazione di un corpo ispettivo più numeroso, grazie ad una serie di operazioni comprendenti anche un coinvolgimento di strutture e personale dell'Istituto che, nel corso del 2001, ha già messo a disposizione a tempo parziale un certo numero di esperti trainati in maniera rapida e intensiva per operare in qualità di ispettori.

L'impegno degli ispettori dell'Istituto è da considerare, viste le motivazioni di emergenza, di alto contenuto tecnico e politico, alla luce del ruolo del processo di mutuo riconoscimento per l'industria farmaceutica italiana.

Tale impegno richiede per il 2002, oltre ad azioni di natura organizzativa, anche l'allocazione di un congruo stanziamento per soddisfare da un punto di vista economico i costi che ne deriveranno, tenendo anche in considerazione il fatto che nel corso del 2002 l'attività degli ispettori dell'Istituto sarà superiore a quella del 2001.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di future strategie di controllo ed eradicazione. Oltre alle ricadute di natura sanitaria, tale attività avrà importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'Unione Europea rispetto alle EST animali dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale.

Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi consentirà di verificare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana (es. vMCJ), di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e di migliorarne la classificazione.

Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari

L'Istituto Superiore di Sanità svolge funzioni di Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari (ORL), in attuazione del Decreto del Ministro della Sanità del 12/05/1999.

L'ORL è divenuto operativo dal 19 luglio 2000, in seguito all'entrata in vigore del 6/03/2000 riguardante le tariffe dei servizi resi a pagamento dall'Istituto.

Sono ad oggi pervenute a questo Istituto 62 domande di riconoscimento da parte di laboratori incaricati del controllo ufficiale dei prodotti alimentari. Sono inoltre pervenute 20 domande da parte di laboratori privati che effettuano analisi su prodotti alimentari a fini di autocontrollo.

Le attività ad oggi condotte dall'ORL, in attuazione del programma di formazione per la selezione degli ispettori dell'ORL, hanno previsto l'organizzazione di quattro incontri con cadenza annuale, nel periodo 1998-2001. Il Registro degli ispettori dell'ORL attualmente comprende 62 esperti.

L'attività per l'anno 2001 ha portato a conclusione l'iter di riconoscimento di 11 laboratori.

La programmazione dell'attività per l'anno 2002 prevede il riconoscimento di altri 25 laboratori e la sorveglianza degli 11 laboratori riconosciuti nell'anno in corso. È previsto inoltre il proseguimento delle attività formative per gli ispettori dell'ORL.

Laboratorio Nazionale di Riferimento

L'Istituto Superiore di Sanità svolge funzioni di Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per tutti i residui di sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate, medicinali veterinari e agenti contaminanti di cui al DL.vo 336/1999, in attuazione della Decisione della Commissione 98/356/CE.

Nell'ambito delle funzioni dell'LNR, dal 1997 sono state svolte attività di programmazione e armonizzazione delle strategie di intervento e di coordinamento delle attività tecniche dei laboratori nazionali incaricati del controllo dei residui. In particolare, sono state formulate proposte in sede comunitaria riguardanti criteri normativi e analitico procedurali per la ricerca dei residui di sostanze ad effetto anabolizzante e medicinali veterinari e, a livello nazionale, sono state elaborate linee guida e circolari inerenti gli stessi criteri, i sistemi qualità e la definizione e allocazione delle risorse umane e strumentali dei laboratori. È stata inoltre fornita assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione dei piani di sorveglianza 1997-2001 e consulenza in materia di definizione di misure di controllo di sostanze ad effetto anabolizzante per le Procure della Repubblica.

L'LNR è stato chiamato ad eseguire accertamenti analitici in caso di contenziosi e nell'ambito di monitoraggi sulla presenza di residui di sostanze ad effetto anabolizzante in partite di prodotti di origine animale provenienti da altri Paesi dell'Unione Europea. Inoltre, in mancanza di metodi di analisi stabiliti in sede comunitaria, presso l'LNR, in conformità alle disposizioni del DL.vo 336/1999, sono stati sviluppati i metodi di riferimento per il controllo di sostanze ad effetto anabolizzante non autorizzate.

Nell'ambito delle funzioni dell'LNR, sono state inoltre condotte attività ispettive presso un laboratorio nazionale, tre LNR di altri stati membri e due laboratori di Paesi terzi.

L'LNR ha partecipato a 10 studi interlaboratorio organizzati dai laboratori comunitari di riferimento.

Le attività di formazione del personale coinvolto nel controllo ufficiale dei residui hanno previsto l'orga-nizzazione, presso questo Istituto, di corsi di formazione in materia di qualità dei laboratori e criteri di controllo e la conduzione di attività didattica, nell'ambito della stessa materia, presso altre strutture pubbliche nazionali.

L'attività dell'LNR ha infine riguardato la strutturazione e conduzione di quattro progetti di ricerca riguardanti nuovi approcci analitici per lo studio dei residui di anabolizzanti e farmaci veterinari negli animali vivi e nei loro prodotti l'identificazione dei metaboliti marker e la valutazione dei contenuti.

La programmazione delle attività per il 2002 prevede il proseguimento delle attività previste dal DL.vo 336/1999. Inoltre, in adempimento alle disposizioni della Decisione 98/179/CEE, l'attività sarà indirizzata alla strutturazione di un programma esterno, riconosciuto sul piano internazionale, di valutazione qualitativa e di accreditamento dei laboratori incaricati del controllo ufficiale dei residui, in vista del loro riconoscimento da parte della competente autorità.

Linee guida

Nel settembre 2000 l'ISS ha dato inizio, in collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, le Società Scientifiche e con organizzazioni di utenti, un programma di produzione di linee guida.

La metodologia usata per la produzione di tali linee guida è quella già riconosciuta come valida dalla comunità scientifica internazionale e si basa essenzialmente sulla revisione sistematica della letteratura e, là dove ci sono aree di incertezze, sul consenso di esperti.

Per quanto riguarda infine la scelta degli argomenti, i criteri utilizzati fanno riferimento in primo luogo alle priorità indicate nel Piano Sanitario Nazionale e in secondo luogo ad esigenze emerse nella pratica quotidiana di sanità pubblica di questo Istituto.

Le attività finora svolte sono:

- sintesi delle linee guida prodotte da agenzie internazionali accreditate sugli argomenti individuati come prioritari dal Piano Sanitario Nazionale:
  - mal di schiena
  - angina pectoris
  - ipertensione
  - asma
  - ipercolesterolemia
  - ulcera peptica
  - chirurgia ambulatoriale
  - esami pre-operatori
  - densitometria ossea
  - diabete
- produzione di linee guida *ex novo* sui seguenti argomenti:
  - trattamento e gestione della sindrome influenzale
  - utilizzo della vaccinazione anti-epatite A
  - gestione intraospedaliera del personale HbsAg o anti-HCV positivo
- linee guida in preparazione su:
  - elevazione transaminasi non virus non alcol correlate
  - dolore post-operatorio nei bambini
  - antibiotico profilassi in chirurgia pediatrica
  - terapia sostitutiva della menopausa
  - cessazione del fumo
  - trattamento della vescica instabile.

Ricerca sugli esiti

Rappresenta uno strumento essenziale per migliorare la qualità delle prestazioni attraverso un sistema di corretta competitività. L'ISS sta procedendo alla ricerca sugli esiti in cardiochirurgia e ha in programma altre due ricerche sui trapianti e sulle protesi d'anca; intende però, nell'ambito dei finanziamenti in questione, effettuare ricerche sugli esiti in molte aree di patologia, in adesione agli indirizzi all'uopo espressi dal Ministero della Salute.

RISTRUTTURAZIONE DELLA SEDE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

La necessità di una completa ristrutturazione dei locali dell'ISS, già sottolineata tra le priorità degli anni precedenti, è divenuta urgente e indilazionabile nel corso del 2001. In particolare, appare evidente la necessità di ristrutturare in tempi brevi l'edificio centrale, che per le condizioni di vetustà, per il sovrappopolamento e il sovraccarico conseguente all'ampliamento delle attività dell'Istituto richiede di essere sottoposto ad opere radicali di consolidamento.

A seguito di indagini statiche effettuate sulle strutture dell'edificio è emersa la necessità di effettuare opere di consolidamento di tutto il solaio del piano più basso e su alcuni muri maestri e architravi

dell'edificio con la contemporanea attivazione delle verifiche dei carichi presenti che, in attesa della realizzazione delle predette opere, non dovranno superare i 200-250 kg/m^2.

È stato approvato un progetto di ristrutturazione globale di tutti gli edifici dell'ISS; in accordo con questo progetto, l'edificio principale dovrà essere in futuro utilizzato in modo diverso, rimuovendone tutte le attività che comportino la presenza di apparecchiature con peso elevato. La ristrutturazione dell'edificio centrale si inquadra comunque nel progetto globale, che prevede la contemporanea, correlata e progressiva ristrutturazione degli altri edifici dell'Istituto, secondo una sequenza logica ottimizzata che consenta la minimizzazione del disturbo dell'attività lavorativa e dei costi economici. Il progetto approvato - di cui è già stata appaltata e in corso di esecuzione una prima parte - prevede anche la costruzione *ex novo* di un edificio prefabbricato, da utilizzare inizialmente come supporto temporaneo di spazio per il personale e le attività che dovranno essere trasferiti in modo coordinato dagli ambienti che saranno via via ristrutturati.

Le valutazioni di rischio effettuate confermano la necessità di un fondamentale miglioramento degli ambienti di lavoro ai fini della sicurezza e del benessere del personale, che è ampiamente prevista attraverso gli interventi sopra descritti, che dovranno necessariamente articolarsi per alcuni anni.

In relazione alla necessità di adeguamento e ristrutturazione della sede dell'Istituto, a cui si aggiungono le recenti problematiche riguardanti le condizioni statiche dell'edificio principale, si prevede il seguente programma di interventi:

- verifica dei carichi presenti e alleggerimento, ove necessario, dell'edificio principale con allontanamento di parte dei carichi di maggior entità ed eventuale loro accantonamento presso un'area esterna all'ISS recentemente acquisita dal Ministero della Salute;
- prosecuzione dei monitoraggi sulle strutture dell'edificio principale, in attesa di avviare gli interventi di consolidamento necessari.

Per quanto riguarda il programma di adeguamento e ristrutturazione della sede, sono stati avviati i lavori su un certo numero di fabbricati dell'ISS destinati ad ospitare alcune delle attività "più pesanti" attualmente dislocate nell'edificio principale. Ciò permetterà di conseguire il duplice obiettivo di adeguamento e ristrutturazione di parte della superficie funzionale dell'ISS con il contemporaneo alleggerimento dell'edificio principale.

Tra gli interventi della prima fase di ristrutturazione, che terminerà nel 2003 e interesserà 8 edifici del complesso, sono state realizzate le nuove cabine idriche ed elettrica, in nuovi cavidotti di collegamento tra tutti i fabbricati e un fabbricato provvisorio di circa 1.200 m^2 destinato ad ospitare le attività ubicate nelle aree che saranno oggetto di totale rifacimento edile e impiantistico, sono state completate le opere di ristrutturazione del primo fabbricato e sono in corso quelle relative ai successivi tre fabbricati.

Per l'anno 2002 è previsto il completamento dei predetti tre fabbricati e l'avvio delle opere di ristrutturazione sui successivi due edifici.

Adeguamento delle strutture in attuazione delle direttive riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salubrità degli ambienti di lavoro (DL.vo 626/1994)

Il progetto di ristrutturazione, già elaborato nelle sue linee principali, è finalizzato ad una ridistribuzione e ottimizzazione dell'uso degli spazi utili funzionali che consenta di accorpare laboratori e servizi e concentrare le attrezzature di supporto evitando al contempo l'immediata prossimità di attività potenzialmente pericolose con ambienti adibiti a studio o ufficio. Sono previste essenzialmente:

- la ristrutturazione degli edifici, considerate le esigenze dei laboratori e servizi cui sono destinati;
- la costruzione di un nuovo edificio, destinato ad ospitare temporaneamente il personale e le attività che dovranno essere rimossi per consentire la progressiva ristrutturazione degli ambienti di provenienza e destinazione finale;
- la ristrutturazione dell'edificio centrale e la destinazione dei suoi spazi ad uso ufficio e ad altre attività che non comportino la presenza di carichi pesanti.

Gli interventi previsti dovranno procedere in modo coordinato e consentire una ottimale utilizzazione delle risorse economiche di bilancio, in un'ottica di massima coordinazione con le ipotesi di ristrutturazione globale e di mantenimento della funzionalità delle strutture esistenti.

Al fine di perseguire una coordinazione tra manutenzione delle strutture esistenti e avvio della prima fase di ristrutturazione globale è in corso di completamento l'aggiornamento del documento di valutazione

del rischio con la contemporanea individuazione degli interventi puntuali di manutenzione edile e impiantistica necessari al prosieguo delle attività anche nei locali che non saranno oggetto di ristrutturazione a breve termine.

Per quanto riguarda specificamente gli interventi di risanamento e adeguamento delle strutture e relativamente agli aspetti di sicurezza e prevenzione individuati dai singoli laboratori e servizi e dall'Ufficio Tecnico in collaborazione con il Servizio Prevenzione e Sicurezza del Lavoro - nell'ambito della valutazione dei rischi secondo il DL.vo 626/1994 e successive modifiche e integrazioni - è stato completato l'espletamento dell'iter concorsuale per l'esecuzione di lavori di manutenzione edile e degli impianti tecnologici.

In questo ambito sono in corso di realizzazione specifici interventi, relativi all'adeguamento alle norme CEI degli impianti elettrici e all'adeguamento degli ambienti alla normativa antincendio. Parte di questi interventi è già stata completata e parte è attualmente in corso d'opera.

In particolare, gli interventi per l'anno 2002 includono:

- la ristrutturazione dei sottopassaggi di collegamento all'edificio principale;
- la ristrutturazione e l'adeguamento al DL.vo 116/1992 di alcuni locali destinati alla stabulazione animale;
- la ridefinizione della viabilità interna;
- la ristrutturazione e il riadattamento dei locali a contaminazione controllata (intervento in corso);
- la ristrutturazione dell'impianto di condizionamento dell'aula Pocchiari;
- la ristrutturazione e il risanamento dell'aula Giardino d'Inverno;
- la manutenzione straordinaria e la bonifica ambientale delle coperture dell'edificio principale.

Sempre ai fini del miglioramento delle condizioni di sicurezza e nel rispetto di quanto disposto dal DL.vo 626/1994 È stata completata, nell'ambito di acquisti coordinati, l'acquisizione di cappe biologiche, di armadi di sicurezza (per prodotti infiammabili, acidi e basi, nonché prodotti tossici) e di cappe chimiche finalizzata a migliorare la dotazione dei laboratori e servizi, in relazione alle valutazioni di rischio da questi effettuate e successivamente al controllo attuato dal Servizio Prevenzione e Sicurezza del Lavoro.

Per tutti i dispositivi di protezione individuale e per alcune particolari apparecchiature di laboratorio, quali frigo congelatori e sistemi di sterilizzazione, sono stati attivati i servizi di manutenzione per il prossimo biennio, in modo tale da assicurarne la continua funzionalità. Inoltre, tra le attività correnti programmate dall'Ufficio Tecnico, è incluso il continuo supporto a laboratori e servizi che richiedano riparazioni, integrazioni o ampliamenti di tali dispositivi. L'ufficio Tecnico, in stretta collaborazione con il Servizio Prevenzione e Sicurezza del Lavoro, provvede anche ad eliminare quelle situazioni a rischio rilevate dal Servizio stesso in seguito alla sua attività di vigilanza e controllo.

Acquisizione di nuovi spazi

I nuovi compiti recentemente previsti per l'ISS implicano un notevole ampliamento delle attività e, di conseguenza, aumentano l'urgenza dell'acquisizione di nuovi spazi che peraltro risulta già necessaria nelle attuali condizioni.

La superficie attualmente occupata è di 38.000 m^2. La razionalizzazione degli spazi occupati e l'adeguamento della sede attuale al DL.vo 626/1994 porterà ad un aumento "virtuale" che, se pur non trascurabile, appare non sufficiente a fronte delle nuove necessità.

Il Ministro della Sanità aveva specificatamente previsto che l'Istituto Regina Elena, attualmente in un immobile contiguo all'ISS, dovesse trasferirsi rendendo disponibile un edificio la cui acquisizione all'ISS è di interesse prioritario.

Anche se l'acquisizione dell'immobile di proprietà dello Stato in cui risiede oggi l'Istituto Regina Elena rappresenta una semplice, economica e fattibile soluzione, alla luce della impossibilità di previsione dei tempi realizzativi l'ISS ha proceduto negli anni precedenti ad attivare varie iniziative finalizzate all'individuazione di possibili edifici demaniali, non da acquisire, come propria sede distaccata.

L'esito negativo dei ripetuti tentativi effettuati nel corso degli anni presso il Ministero delle Finanze per l'individuazione di immobili demaniali disponibili ha indotto questa Amministrazione ad effettuare una ricognizione sull'esistenza di fabbricati non in uso nelle immediate vicinanze della attuale sede.

Tale ricognizione ha individuato l'esistenza a circa 200 m dall'Istituto, in via Giano della Bella, di un fabbricato di proprietà delle Poste Italiane S.p.A. posto in vendita mediante gara pubblica.

A seguito del parere di congruità espresso dai competenti uffici del Demanio e dei necessari finanziamenti e autorizzazioni da parte del Ministro della Sanità, questa Amministrazione ha proceduto ad inoltrare alle Poste Italiane la propria offerta di acquisto risultando aggiudicataria della gara.

Sono in corso di espletamento le ulteriori procedure autorizzative per il perfezionamento del contratto di acquisto.

A seguito dell'acquisizione del predetto immobile è prevista per l'anno 2001 l'attivazione delle procedure concorsuali per i necessari interventi di adeguamento dell'immobile alle esigenze strutturali ed impiantistiche di questo Istituto.

Pubblicazioni 2000

PAGINA BIANCA

Si riportano qui di seguito tutti i lavori prodotti dai ricercatori dell'Istituto nel corso del 2000. Le citazioni bibliografiche sono ordinate alfabeticamente per autore e sono numerate. La consultazione è facilitata dall'inserimento di un indice analitico per autore che riporta per ogni nome i numeri corrispondenti alle citazioni elencate.

Il totale delle pubblicazioni censite nel 2000 e registrate nella base dati bibliografica costituita presso il Servizio per le Attività Editoriali dell'Istituto ammonta a 849 lavori.

Quanto al genere di letteratura prodotta dall'Istituto, 702 lavori sono ascrivibili alla categoria della letteratura tradizionale (contributi su periodici e monografie) mentre 147 sono risultati i lavori (atti di congressi e rapporti tecnici) ospitati su pubblicazioni non convenzionali.

Quanto alla tipologia dei lavori sottoelencati, si è riscontrata la seguente articolazione: la stragrande maggioranza (624) è costituita da contributi apparsi su periodici, seguono gli atti di congressi (90), i contributi in monografie (72) i rapporti tecnici (57) e le monografie (6).

1 *1. International workshop. Human/scid mouse models. Abstract book.* (2000). E. Proietti, S. Fais, F. Belardelli (Eds). Roma, November 27-28, 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 70). 42 p.

2 *1. Progetto di ricerca. Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo. Secondo anno. Sintesi dell'attività svolta.* (2000). A cura di A. Sargentini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/5). 293 p.

3 *1. Research project on viral hepatitis: etiopathogenesis and diagnosis (1997-1999). Progress report.* (2000). M. Rapicetta (Ed.). Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/1). 246 p.

4 *2. Congress on rare diseases. Genetic disorders related to dysfunction of cellular organelles. Abstract book.* (2000). A.M. Vaccaro, S. Salvati, D. Taruscio (Eds). Rome, November 20-22, 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 69). 45 p.

5 *2. Progetto di ricerca: Proprietà chimico-fisico dei medicamenti e loro sicurezza d'uso.* (2000). A cura di E. Ciranni Signoretti. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/18). 123 p.

6 *3. National research program on AIDS. Progress report.* (2000). Centro di coordinamento e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS (Ed.). Rome, February 26 - March 2, 2001. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/36). 412 p.

7 *3. Programma nazionale di ricerca sull'AIDS. Piano esecutivo.* (2000). A cura di Centro di coordinamento e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/28). 72 p.

8 *5. Seminario di aggiornamento sull'epatite da virus HCV e nuovi virus potenzialmente epatici: diagnosi, epidemiologia, prevenzione e terapia.* (2000). A cura di M. Rapicetta. Roma, 20-21 dicembre 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/32). 193 p.

9 *9. Seminario nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Riassunti.* (2000). A cura di S. Modigliani, P. Ruggeri, S. Spila Alegiani. Roma, 15 dicembre 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 71). 49 p.

10 Abbate M., Daniele C., Grigioni M. (2000). La progettazione della sicurezza intrinseca per i dispositivi medici. *Scienza and business*, 2(1-2): 75-83.

11 Adam M., Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Morelli S., Bellucci C., Zecchi P., Montenero A.S. (2000). A novel automated method to detect FF intervals during atrial fibrillation using the monophasic action potential technique. In: *Monophasic action potentials. Bridging cell and bedside.* M.R. Franz (Ed.). Armonk (NY), Futura Publishing Company.

12 Adlerberth I., Cerquetti M., Poilane I., Wold A., Collignon A. (2000). Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract. *Microbial ecology in health and disease*, **Suppl. 2**: 223-239.

13 Adriani W., Laviola G. (2000). A unique hormonal and behavioral hyporesponsivity to both forced novelty and d-amphetamine in periadolescent mice. *Neuropharmacology*, **39**: 334-346.

14 Agostoni C., Carratù B., Boniglia C., Lammardo A.M., Riva E., Sanzini E. (2000). Free glutamine and glutamic acid increase in human milk through three-month lactation period. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, **31**: 508-512.

15 Agostoni C., Carratù B., Boniglia C., Riva E., Sanzini E. (2000). Free amino acid content in standard infant formulas: comparison with human milk. *Journal of the American college of nutrition*, 19(4): 434-438.

16 Alberani V., De Castro P., Poltronieri E. (2000). Library editorial products: quality and users. In: *Proceedings of the 3. Northumbria international conference on performance measurement in libraries and information services "Value and impact"*. Northumberland, August 27-31, 1999. Newcastle upon Tyne, School of Information Studies, University of Northumbria at Newcastle. p. 193-198.

17 Alberani V., De Castro P., Poltronieri E. (2000). Biblioteconomia e scienza dell'informazione: studi bibliometrici. In: *Angela Vinay e le biblioteche. Scritti e testimonianze*. Roma, ICCU -AIB. p. 35-56.

18 Albergo G., Furore G., Bedini R., Sampalmieri F. (2000). Sistema diga: corretto utilizzo dei suoi componenti. *Prevenzione e assistenza dentale*, **26**(4): 36-48.

19 Albini A., Marchisone C., Del Grosso F., Benelli R., Masiello L., Tacchetti C., Bonomi M., Ferrantini M., Rozera C., Truini M., Belardelli F., Santi L., Nooonan D.M. (2000). Inhibition of angiogenesis and vascular tumor growth by interferon-producing cells. *American journal of pathology*, **156**(4): 1381-1393.

20 Alessandrini L., Santarcangelo A.C., Olivetta E., Ferrantelli F., D'Aloja P., Pugliese K., Pelosi E., Chelucci C., Mattia G., Peschle C., Verani P., Federico M. (2000). T-tropic human immunodeficiency virus (HIV) type 1 Nef protein enters human monocyte-macrophages and induces resistance to HIV replication: a possible mechanism of HIV T-tropic emergence in AIDS. *Journal of general virology*, **81**: 2905-2917.

21 Alessandrini L., Santarcangelo A.C., Olivetta E., Ferrantelli F., Pugliese K., Verani P., Federico M. (2000). T-tropic HIV-1 nef protein enters human monocyte/macrophages and induces resistance to HIV replication: a possible mechanism of HIV T-tropic emergence in AIDS. In: *5. European conference on Experimental AIDS research*. Madrid, June 16-19, 2000. Bologna, Monduzzi Editore. p. 43-48.

22 Alfani E., Migliaccio A.R., Sanchez M., Passarelli A.M., Migliaccio G. (2000). Characterization of the T cell receptor repertoire of neonatal T cells by RT-PCR and single strand conformation polymorphism analysis. *Bone marrow, transplantation (Sheffield)*, **26**: 83-89.

23 Alimonti A., Petrucci F., Krachler M., Bocca B., Caroli S. (2000). Reference values for chromium, nichel and vanadium in urine of youngsters from the urban area of Rome. *Journal of environmental monitoring*, **2**: 351-354.

24 Alimonti A., Petrucci F., Laurenti F., Papoff P., Caroli S. (2000). Reference values for selected trace elements in the serum of term newborns from the urban area of Rome. *Clinica chimica acta*, **292**: 163-173.

25 Alleva E., Sorace A. (2000). Important hints in behavioural teratology of rodents. *Current pharmaceutical design*, **6**: 99-126.

26 Alleva E., Vitale A. (2000). We urgently need more data to improve the lives of laboratory animals. (Letter). *Nature (London)*, **405**: 116.

27 Aloisi F., De Simone R., Columba-Cabezas S., Penna G., Adorini L. (2000). Functional maturation of adult mouse resting microglia into an APC is promoted by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interaction with Th1 cells. *Journal of immunology (Baltimore)*, **164**: 1705-1712.

28 Aloisi F., Ria F., Adorini L. (2000). Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocyets. *Immunology today (Reference ed.)*, **21**(3): 141-147.

29 Aloisi F., Serafini B., Adorini L. (2000). Glia-T cell dialogue. *Journal of neuroimmunology*, **107**: 111-117.

30 Aloisi M.S., Serraino D., Girardi E., Lauria F., D'Arminio Monforte A., Cargnel A., Bonazzi L., Petrosillo N., Abrescia N., Mazzotta F., Vullo V., Ferraro T., Suter F., Masi A., Rezza G., Ippolito G., ICONA study group. (2000). Sexual behaviour of women living with HIV/AIDS naive for antiretroviral therapy: the ICONA-BEHEPI study. *AIDS care*, **12**(6): 789-795.

31 Alves M., Matos O., Spano F., Antunes F. (2000). PCR-RFLP analysis of Cryptosporidium parvum isoltates from HIV-infected patients in Lisbon, Portugal. *Annals of tropical medicine and parasitology*, **94**(3): 291-297.

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

33 Ambruzzi A.M., Caroli M., Chierici R., Giammarioli S., Liberti A., Maffeis C., Menghetti E., Milillo F., Savino F., Sanzini E. (2000). Studio policentrico sullo stile di vita e le abitudini alimentari di un gruppo di nutrici italiane. *Scienza dell'alimentazione*, **29**(2): 155-167.

34 Andreasi Bassi M., Formisano G., Caiazza S. (2000). Studio *in vitro* degli effetti prodotti sulla dentina da alcuni cementi vetroionomerici. *RIS. Rivista italiana di stomatologia*, (aprile/giugno): 57-67.

35 Andreassi Bassi M., Formisano G., Caiazza S. (2000). *La sensibilità dentinale: analisi al SEM degli effetti sulla dentina prodotti in vitro da quattro cementi vetroionomerici del commercio.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/25). 48 p.

36 Angeloni A., Barbaro V., Bartolini P., Bernarducci R., Del Guercio M., Delogu A. (2000). *Elettrostimolatori cardiaci impiantabili: sistemi per la valutazione degli effetti della scarica di un defibrillatore.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/11). 27 p.

37 Annunziato F., Galli G., Nappi F., Cosmi L., Manetti R., Maggi E., Ensoli B., Romagnani S. (2000). Limited expression of R5-tropic HIV-1 in CCR5-positive type 1-polarized T cells eplained by their ability to produce RANTES, MIP-1alfa, and MIP-1beta. *Blood*, **95**(4): 1167-1174.

38 Anselmi C., Centini M., Cicalò A., Gagliardi L., De Orsi D., Porrà R., Ciranni Signoretti E., Netti R., Scarpi C., Pilloni C., Emanuel C. (2000). *Analisi di sostanze relative agli allegati della Legge 713/86.* Vol. 1. 401 p.

39 Antonelli F., Belli M., Sapora O., Simone G., Sorrentino E.,Tabocchini M.A., Amicarelli F., Ara C., Cerù M.P., Colafarina S., Conti Devirgliis L., De Marco A., Pruiti B., Balata M., Falgiani A., Nisi S., Satta L. (2000). Radiation biophysics at the Gran Sasso laboratory: influence of a low background radiation environment on the adaptive response of living cells. *Nuclear physics. B, Proceedings supplement*, 87: 508-509.

40 Antonozzi I., Baserga M., Berti T., Bucci I., Burroni M., Caruso U., Cassio A., Cerone R., Ciatti R., Cioni M., Cohen A., Cordova R., Corbetta C., Corrias A., Devangelio E., Fiore G., Gastaldi R., Geronzi P., Lapi P., Lauriola S., Lasciarrea L., Lelli A., Leone L., Lilliu F., Lillo V., Lorini R., Matteucci L., Mostardini R., Musarò M.A., Olivieri A., Pagliardini S., Pasquini E., Perfumo M., Perruzzi L., Piazzi S., Pignero A., Prodi A., Pugliese G., Restagno G., Romano C., Salardi S., Sorcini M., Stoppioni V., Trimarchi R., Vignola G., Vizzini N. (2000). Proposte di linee guida per lo screening dell'ipotiroidismo congenito. *Rivista italiana di pediatria*, 26: 731-736.

41 Aquilina G., Ceccotti S., Martinelli S., Soddu S., Crescenzi M., Branch P., Karran P., Bignami M. (2000). Mismatch repair and p53 independently affect sensitivity to N-(2-chloroethyl)-N' - cyclohexyl-N-nitrosourea. *Clinical cancer research*, 6: 671-680.

42 Aragno D., Fattibene P., Onori S. (2000). Dental radiography: tooth enamel EPR dose assessment from Rando phantom measurements. *Physics in medicine and biology*, 45: 2671-2683.

43 Arancia G. (2000). Tecniche del freeze-fracturing. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 103-114.

44 Arcà M., Campagna F., Montali A., Barillà F., Mangieri E., Tanzilli G., Seccareccia F., Campa P.P., Ricci G., Pannitteri G. (2000). The common mutations in the lipoprotein lipase gene in Italy: effects on plasma lipids and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Clinical genetics*, 58: 369-374.

45 Argentini C., Dettori S., Villano U., Guadagnino V., Infantolino D., Dentico P., Coppola R.C., Rapicetta M. (2000). Molecular characterisation of HCV genotype 4 isolates circulating in Italy. *Journal of medical virology*, 62: 84-90.

46 Aschenauer E.C., Bianchi N., Capitani G., Carter P., Casalino C., Cisbani E., Coluzza C., De Leo R., De Sanctis E., De Schepper D., Djordjadze V., Filippone B., Frullani S., Garibaldi F., Hansen J.O., Hommez B., Iodice M., Jackson H., Kaiser R., Kanesaka J., Lagamba L., Muccifora V., Nappi E., Nowak W.-D., O'Neill T.G., Potterveld D., Ryckbosch D., Sakemi Y., Sato F., Schwind A., Suetsugu K., Shibata T.-A., Thomas E., Tytgat M., Urciuoli G.M., Van de Kerckhove K., Van de Vyver R., Yoneyama S., Zhang L.F. (2000). Optical characterization of n = 1.30 silica aerogel used as radiator in the rich of HERMES. *Nuclear instruments and methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 440: 338-347.

47 Ascoli V., Fantini F., Carnovale Scalzo C., Blasetti F., Bruno C., Di Domenicantonio R., Lo Presti E., Pasetto R., Nardi F., Comba P. (2000). Mesotelioma maligno nel comprensorio industriale di Colleferro. *Medicina del lavoro*, 91(6): 547-564.

48 *Aspetti igienico-sanitari ed ambientali delle acque*. (2000). A cura di L. Bonadonna. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/37). 60 p.

49 Aulicino F.A., Ammazzalorso P., Ercolessi M., Banini L., Silverii G., Orsini P., Mastrantonio A., Bellucci C., Carere M. (2000). Virus e batteri nelle acque marine di un'area costiera adriatica. *Igiene moderna*, 113: 99-116.

50 Aulicino F.A., Mauro L., Marranzano M., Biondi M., Ursino A., Carere M. (2000). La qualità microbiologica delle acque marine del litorale di Catania. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **12**: 533-541.

51 Aulicino F.A., Volterra L. (2000). Significato degli indicatori e dei patogeni nelle acque destinate al consumo umano. *Biologi Italiani*, **2**: 36-41.

52 Aureli P., Di Cunto M., Maffei A., De Chiara G., Franciosa G., Accorinti L., Gambardella A.M., Greco D. (2000). An outbreak in Italy of botulism associated with a dessert made with mascarpone cream cheese. *European journal of epidemiology*, **16**: 913-918.

53 Aureli P., Fiorucci G.C., Caroli D., Marchiaro G., Novara O., Leone L., Salmaso S. (2000). An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by Listeria monocytogenes. *New England journal of medicine*, **342**(17): 1236-1241.

54 Ausiello C.M., Lande R., Urbani F., Di Carlo B., Stefanelli P., Salmaso S., Mastrantonio P., Cassone A. (2000). Cell-mediated immunity and antibody responses to Bordetella pertussis antigens in children with a history of pertussis infection and in recipients of an acellular pertussis vaccine. *Journal of infectious diseases*, **181**: 1989-1995.

55 Ausiello C.M., Mastrantonio P. (2000). Modification of cytokine networks induced in the host by intestinal bacteria producing exotoxins. *Microbial ecology in health and disease*, **Suppl. 2**: 157-164.

56 Ausiello C.M., Urbani F., Lande R., La Sala A., Di Carlo B., Baj G., Surico N., Hilgers J., Deaglio S., Funaro A., Malavasi F. (2000). Functional topography of discrete domains of human CD38. *Tissue antigens*, **56**: 539-547.

57 Baandrup J., Bishop J.W., Bonfiglio T.A., Branca M., Hutchinson M.L., Laverty C.R., Ahmad J., Illescas L.T., Obwegeser J.H., Patnick J., Pogacnik A., Rosenthal D.L., Suprun H.Z., Verhest A., Richart R.M. (2000). Sampling, sampling errors and specimen preparation. *Acta cytologica*, **44**(6): 944-948.

58 Baglio G., Spinelli A., Donati S., Grandolfo M.E., Osborn J.F. (2000). Valutazione degli effetti dei corsi di preparazione alla nascita sulla salute della madre e del bambino. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(4): 465-478.

59 Balaras A., Bochicchio F., Hanssen S.O., Jantunen M.J., Kirchner S., Knoppel H., Kuusisto S., Lefas C.C., Lindvall T., Maroni M., McLaughlin J.P., Raw G., Seifert B., Straehl P., Sulzner M., Younes M. (2000). *Risk assessment in relation to indoor air quality*. 140 p.

60 Baldassarri L. (2000). Metodi di allestimento delle colture cellulari per l'osservazione al SEM. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 153-157.

61 Baldini M., Stacchini P., Cubadda F., Miniero R., Parodi P., Facelli P. (2000). Cadmium in organs and tissues of horses slaughtered in Italy. *Food additives and contaminants*, **17**(8): 679-687.

62 Ballard T., Lagorio S., De Angelis G., Verdecchia A. (2000). Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviation, space and environmental medicine*, **71**(3): 216-224.

63 Barbaro V., Bartolini P., Benassi M., Di Nallo A.M., Reali L., Valsecchi M. (2000). *Valutazione in ambiente ospedaliero delle interferenze elettromagnetiche indotte dai telefoni cellulari GSM e dalle radio UHF sui ventilatori polmonari per terapia intensiva e sala operatoria*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/8). 41 p.

64 Barbaro V., Bartolini P., Benassi M., Di Nallo A.M., Reali L., Valsecchi M. (2000). Electromagnetic interference of GSM cellular phones and UHF radios with intensive-care and operating-room ventilators. *Biomedical instrumentation and technology,* 34: 361-369.

65 Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Censi F., Michelucci A., Macioce R., Morelli S. (2000). Synchronization of right atrial electrical activity during atrial fibrillation using multipolar basket catheter. *Computers in cardiology*, 27: 95-98.

66 Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Censi F. (2000). *Pupillometria digitale: problematiche, soluzioni tecnologiche e prospettive.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/35). 46 p.

67 Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Morelli S., Michelucci A., Gensini G.F. (2000). Automated classification of human atrial fibrillation from intraatrial electrograms. *Pacing and clinical electrophysiology*, 23(2): 192-202.

68 Barbaro V., Bartolini P., Delogu A., Valsecchi S. (2000). *Progetto e applicazione di un sistema per la valutazione dell'immunità elettromagnetica dei dispositivi cardiaci attivi impiantabili.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/34). 80 p.

69 Barbaro V., Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G. (2000). Una valvola forte per un cuore debole - l'anemometria laser Doppler può essere applicata allo studio delle prestazioni di valvole cardiache. *AEI. Automazione energia informazione*, 87: 49-54.

70 Barbieri L., Corsinotti P., Falleni F., Forte T., Musmeci L. (2000). Valutazione preliminare dei dati relativi ad alcuni microinquinanti metallici e non metallici nei suoli della provincia di Modena. *Inquinamento (Milano)*, 13: 38-40.

71 Barone F., Begusova M., La Nave E., Matzeu M., Mazzei F., Sy D. (2000). Radiation damage to triplex DNA induced by gamma-rays: a footprinting study and Monte Carlo simulation. *International journal of radiation biology*, 76(6): 731-740.

72 Barone F., Cellai L., Giordano C., Matzeu M., Mazzei F., Pedone F. (2000). Gamma-ray footprinting and fluorescence polarization anisotropy of a 30-mer syntheric DNA fragment with one 2'-deoxy-7hydro-8-oxoguanosine lesion. *European biophysics journal*, 28: 621-628.

73 Barone F., Cellai L., Matzeu M., Mazzei F., Pedone F. (2000). DNA, RNA and hybrid RNA-DNA oligomers of identical sequence: structural and dynamic differences. *Biophysical chemistry*, 86: 37-47.

74 Bartolomei M. (2000). Solid-state studies on the hemihydrate and the anhydrous forms of flunisolide. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 24: 81-93.

75 Barton H., Zachwieja Z., D'Ilio S., Caroli S. (2000). Application of routine estimation of Pb isotopic ratios by inductively coupled plasma mass spectrometry for studying the Pb origin in hair of children living in polluted areas. A pilot study. *Microchemical journal*, 67: 21-30.

76 Bastone A., Marsili G., Soggiu M.E., Contu A., Minerba L., Schintu M. (2000). Quantitative exposure assessment to lead and cadmium by ingestion of contaminated food in a high risk Italian area. Proceedings of ESREL 2000, SARS and SRA-Europe annual conference. Edinburgh, May 15-17, 2000. In: *Foresight and precaution.* M.P. Cottam, D.W. Harvey, R.P. Pape, J. Tait (Eds). Rotterdam, A.A. Balkema. Vol. 1. p. 591-597.

77 Batter V., European study group. (2000). Trends in HIV seroprevalence among patients with sexually transmitted diseases in 17 european sentinel networks, 1990-1996. *AIDS (London)*, **14**: 871-880.

78 Beccaloni E., Borrello P., Musmeci L., Stacul E. (2000). Arsenic and heavy metals in leachate from a real landfill and a laboratory landfill. *Annali di chimica*, **90**: 629-636.

79 Beccaloni E., Musmeci L. (2000). Studi di lisciviazione a breve e a lungo termine per alcune tipologie di rifiuti recuperabili. *RS. Rifiuti solidi*, 14(2): 1-5.

80 Bedini R., De Angelis G., Fasano A., Ioppolo P., Pennisi C. (2000). *Valutazione meccanica a rottura di interfacce metallo-ceramiche sottoposte a sforzo di taglio a compressione*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/13). 37 p.

81 Bedini R., Formisano G., Ioppolo P., Altamura C., Majori M., Tundo E., Caiazza S. (2000). *Valutazione meccanica ed ultrastrutturale di ricostruzioni post-endodontiche con perni endocanalari non metallici sabbiati superficialmente*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/27). 36 p.

82 Bedini R., Ioppolo P., Albergo G., Accarisi E., Sampalmieri F. (2000). *Studio in vitro delle prestazioni meccaniche dell'interfaccia tra materiali compositi dentari e leghe metalliche preziose*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/26). 27 p.

83 Bedini R., Ioppolo P., Andreasi Bassi M., Fraschetti G. (2000). *Le resine composite a basso modulo di elasticità: analisi delle proprietà meccaniche di alcuni materiali*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/4). 38 p.

84 Bedini R., Ioppolo P., Formisano G., Altamura C., Tundo E., Caiazza S. (2000). Sand-blasting process influence on carbon-post performance: ultrastructural and mechanical evaluation. In: *Proceedings of the 12. European congress on electron microscopy*. Brno, July 9-14, 2000. Vol. 1. p. B593-B594.

85 Beer-Borst S., Morabia A., Hercberg S., Bernstein M., Galan P., Galasso R., Giampaoli S., Houterman S., Lo Noce C., McCrum E., Panico S., Preziosi P., Ribas L., Serra-Majem L., Verschuren W.M.M., Yarnell J., Northrige M. (2000). Public health professionals evaluate EURALIM, a European information campaign on diet and nutrition. *Revista espanola de nutricion comunitaria*, 6(3): 123-131.

86 Beer-Borst S., Morabia A., Hercberg S., Vitek O., Bernstein M., Galan P., Galasso R., Giampaoli S., Houterman S., McCrum E., Panico S., Pannozzo F., Preziosi P., Ribas L., Serra-Majem L., Verschuren W.M.M., Yarnell J., Northridge M. (2000). Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project. *Journal of epidemiology and community health (London)*, 54: 424-430.

87 Beernaert H., Caroli S., Clausing P., Doherty B., Edelmann A., Hede R., Helder T., Lange J., Lehn H., McCormack J., Seiler J.P., Turnheim D. (2000). The revised principles of good laboratory practice of the organisation for economic cooperation and development-changes, chances and controversies. *Drug information journal*, 34(1): 33-45.

88 Bellelli A., Tanzi M.L., Veronesi L., Pini M., Fiore L., Novello F., Fiore S. (2000). Il sistema di sorveglianza delle paralisi flaccide (AFP) in Emilia Romagna. *View and review hospital*, **3**: 4-8.

89 Belli M., Bettega D., Calzolari P., Cera F., Cherubini R., Dalla Vecchia M., Durante M., Favaretto S., Gialanella G., Grossi G., Marchesini R., Moschini G., Piazzola A., Poli G., Pugliese M., Sapora O., Scampoli P., Simone G., Sorrentino E., Tabocchini M.A., Tallone L., Tiveron P. (2000).

Inactivation of human normal and tumor cells irradiated with low energy protons. *International journal of radiation biology*, 76(6): 831-839.

90 Belli M., Campa A., Dini V., Esposito G. (2000). A mathematical model of DNA fragmentation induced by gamma-rays. In: *Mathematics and computers in modern science*. N.E. Mastorakis (Ed). World Scientific and Engineering Society Press. p. 183-186.

91 Belli M., Cherubini R., Dalla Vecchia M., Dini V., Moschini G., Signoretti C., Simone G., Tabocchini M.A., Tiveron P. (2000). DNA DSB induction and rejoining in V79 cells irradiated with light ions: a constant field gel electrophoresis study. *International journal of radiation biology*, 76(8): 1095-1104.

92 Belz G.T., Stevenson P.G., Castrucci M.R., Altman J.D., Doherty P.C. (2000). Fostexposure vaccination massively increases the prevalence of gamma-herpesvirus-specific CD8+ T cells but confers minimal survival advantage on CD4-deficient mice. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 97(6): 2725-2730.

93 Benagiano G., Macellari V. (2000). ISS e riabilitazione motoria: possibili sinergie. *Fisioterapista (Milano)*, 6(6): 33-35.

94 Benagiano G., Pera A. (2000). Population and health for the 21 century: what destiny for women. In: *16. International congress "The fetus as a patient"*. Fiuggi, April 2-5, 2000. E.V. Cosmi (Ed). Bologna, Monduzzi Editore. p. 261-268.

95 Benagiano G., Rezza G., Vella S. (2000). Condom use for preventing the spread of HIV/AIDS: an ethical imperative. *Journal of the royal society of medicine*, 93: 453-456.

96 Benagiano G., Taruscio D. (2000). Lotta alle malattie rare. Strategie necessarie e possibili. In: *Malattie rare e farmaci orfani*. A cura di G. Viccaro. Edizioni ETS. p. 91-95.

97 Benigni R., Cotta Ramusino M., Gallo G., Giorgi F., Giuliani A., Varì M.R. (2000). Deriving a quantitative chirality measure from molecular similarity indices. *Journal of medicinal chemistry*, 43: 3699-3703.

98 Benigni R., Giaimo R., Matranga D., Giuliani A. (2000). The cultural heritage shapes the pattern of tumor profiles in Europe: a correlation study. *Journal of epidemiology and community health (London)*, 54: 262-268.

99 Benigni R., Giuliani A., Franke R., Gruska A. (2000). Quantitative structure-activity relationships of mutagenic and carcinogenic aromatic amines. *Chemical reviews*, 100: 3697-3714.

100 Benigni R., Giuliani A. (2000). Tumor profiles and incidence in Europe: robustness of spatial patterns of correlation, and their relation with allele frequencies of the AB0 blood group system. *Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews*, 18(1): 15-20.

101 Beninati C., Oggioni M.R., Boccanera M., Spinosa M.R., Maggi T., Conti S., Magliani W., De Bernardis F., Teti G., Cassone A., Pozzi G., Polonelli L. (2000). Therapy of mucosal candidiasis by expression of an anti-idiotype in human commensal bacteria. *Natural biotechnology*, 18: 1060-1064.

102 Bernardo A., Levi G., Minghetti L. (2000). Role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) and its natural ligand 15-deoxy-delta 12,14- prostaglandin J2 in the regulation of microglial functions. *European journal of neuroscience*, 12: 2215-2223.

103 Bernarducci R., Macellari V., Giacomozzi C., Maccioni G. (2000). Upgrade of low-cost technology for accurate analysis of foot-ankle dynamics. In: *Electrophysiology and kinesiology*. Sapporo, June 25-28, 2000. Y. Mano, M. Okada. Bologna, Monduzzi Editore. p. 201-205.

104 Bertolini S., Cantafora A., Averna M., Cortese C., Motti C., Pes G., Martini S., Postiglione A., Stefanutti C., Blotta I., Pisciotta L., Rolleri M., Langheim S., Ghisellini M., Rabbone I., Calandra S. (2000). Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1-12.

105 Bignami G., De Girolamo G., Fava G.A., Gaston A., Morosini P., Pasquini P., Pastore V., Tansella M. (2000). L'impatto sulla letteratura internazionale della produzione scientifica dei ricercatori italiani, nelle discipline "psichiatria" e "psicologia". Una valutazione bibliometrica. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 9(1): 11-25.

106 Bignami M., O'Driscoll M., Aquilina G., Karran P. (2000). Unmasking a killer: DNA O6 - methyguanine and the cytotoxicity of methylating agents. *Mutation research*, 462: 71-82.

107 Bisaglia M., Natalini B., Pellicciari R., Straface E., Malorni W., Monti W., Franceschi C., Schettini G. (2000). C3-Fullero-tris-methanodicarboxylic acid protects cerebellar granule cells from apoptosis. *Journal of neurochemistry*, 74: 1197-1204.

108 Bocca B., Alimonti A., Coni E., Di Pasquale M., Giglio L., Piccioli Bocca A., Caroli S. (2000). Determination of the total content and binding pattern of elements in human milk by high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Talanta (Oxford)*, 53: 295-303.

109 Bocca B., Alimonti A., Giglio L., Di Pasquale M., Caroli S., Ambruzzi A.M., Piccioli Bocca A., Coni E. (2000). Nutritive significance of element speciation in breast milk. *Advances in experimental medicine and biology*, 478: 385-386.

110 Bochicchio F., Bucci S., Bonomi M., Cherubini G., Giovani C., Magnoni M., Minach L., Sabatini P. (2000). Areas with high radon levels in Italy. In: *Workshop "Radon in the living environment"*. Athens, April 19-23, 2000. p. 985-995.

111 Bochicchio F., Campos Venuti G., Piermattei S., Torri G., Nuccetelli C., Risica S., Tommasino L. (2000). Results of the national survey on radon indoors in all the 21 italian regions. In: *Workshop "Radon in the living environment"*. Athens, April 19-23, 2000. p. 997-1006.

112 Bochicchio F., Forastiere F., Mallone S., Nuccetelli C., Sera F. (2000). Case-control study on radon exposure and lung cancer in an italian region: preliminary results. In: *10. International congress of the international radiation protection association "Harmonization of radiation, human life and the ecosystem"*. Hiroshima, May 14-19, 2000. p. P-2a-68.

113 Bochicchio F., Magnoni M., Agnesod G., Rusconi R., Verdi L., Frizzera G., Trotti F., Giovani C., Maggiolo S., Sogni R., Bucci S., Sabatini P., Pantalone C., Cherubini G., D'Ostilio S., Cristofaro C., Bellino L., Martucci V., Crispino A., Colicchia D., Basile S., Cappai M., Belli M., Notaro M., Forestiero R., Sacco D., Parisi A., Risica S., Imbarlina F., Ballada D. (2000). Dose from Cs-137 ingestion in Italian regions in 1998-1999: a preliminary analysis of the results of a monitoring campaign. In: *10. International congress of the international radiation protection association "Harmonization of radiation, human life and the ecosystem"*. Hiroshima, May 14-19, 2000. p. P-4a-255.

114 Boirivant M., Marini M., Di Felice G. (2000). Apoptosis and mucosal lymphocytes: defective mucosal lymphocyte apoptosis is associated with inflammation. In: *IBD at the end of its first century*.

G. Rogler, F. Kullmann, P. Rutgeerts, R.B. Sartor, J. Scholmerich (Eds). Kluwer Academic Publishers. p. 111-115.

115 Bonaccorsi di Patti M.C., Carrì M.T., Gabbianelli R., Da Gai R., Volpe C., Giartosio A., Rotilio G., Battistoni A. (2000). A free cysteine residue at the dimer interface decreases conformational stability of Xenopus laevis Cu, Zn superoxide dismutase. *Archives of biochemistry and biophysics*, 377(2): 248-289.

116 Bonadonna L., Briancesco R., Chiaretti G., Della Libera S., Semproni M. (2000). Analisi microbiologiche su prodotti di compostaggio: dati preliminari. In: *Atti dei seminari "Ricicla 2000"*. Rimini, 8-11 novembre 2000. A cura di L. Morselli. Maggioli Editore. p. 108-111.

117 Bonadonna L. (2000). Gli indicatori di contaminazione microbica dell'aria. *Rivista italiana d'igiene*, **60**(5-6): 271-276.

118 Boriani G., Biffi M., Martignani C., Bartolini P., Camanini C., Corazza I., Zannoli R., Branzi A. (2000). Is the atrial defibrillator justified in the ablation era? In: *Proceedings of the international symposium on "Progress in clinical pacing 2000"*. Roma, December 5-8, 2000. M. Santini (Ed). Roma, CEPI - AIM Group. Vol. **58**. p. 371-377.

119 Boriani G., Biffi M., Martignani C., Camanini C., Corazza I., Bartolini P., Calcagnini G., Barbaro V., Zannoli R., Branzi A. (2000). Electrical and pharmacological therapy for control of atrial fibrillation. Proceedings of the 7. Southern symposium on cardiac pacing. Giardini Naxos, September 6-9, 2000. In: *Cardiac arrhythmias: how to improve the reality in the third millennium?* E. Adornato (Ed). Roma, Edizioni Luigi Pozzi. p. 62-74.

120 Borioni A., Del Giudice M.R., Mustazza C., Gatta F. (2000). Synthesis of bicyclic azacompounds (3-dimethylcarbamoyloxyphenyl) substituted as acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of heterocyclic chemistry*, 37: 799-810.

121 Borrello P., Coccia A.M., Gucci P.M.B., Pirrera A. (2000). Impianti di discarica su scala di laboratorio: aspetti microbiologici. *Igiene moderna*, **114**: 227-242.

122 Borsetti A., Parolin C., Ridolfi B., Sernicola L., Geraci A., Ensoli B., Titti F. (2000). CD4-independent infection of two CD4-/CCR5-/CXCR4+ pre-T-cell lines by human and simian immunodeficiency viruses. *Journal of virology*, 74(14): 6689-6694.

123 Borst-Beer S., Hercberg S., Morabia A., Bernstein M., Galan P., Galasso R., Giampaoli S., McCrum E., Panico S., Preziosi P., Ribas L., Serra-Majem L., Vescio M.F., Vitek O., Yarnell J., Northridge M. (2000). Dietary patterns in six European populations: results from EURALIM, a collaborative European data harmonization information campaign. *European journal of clinical nutrition*, 54: 253-262.

124 Brambilla G., Cenci T., Franconi F., Chem Galarini R., Macrì A., Rondoni F., Strozzi M., Loizzo A. (2000). Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicology letters*, **114**: 47-53.

125 Brambilla R., Ceruti S., Malorni W., Cattabeni F., Abbracchio M.P. (2000). A novel gliotic P2 receptor mediating cyclooxygenase-2 induction in rat and human astrocytes. *Journal of the autonomic nervous system*, **81**: 3-9.

126 Branca M., Migliore G., Giuliani M., Leoncini L., Ippolito G., Cappiello G., Garbuglia A., Schiesari A., Rezza G., Gruppo di studio multicentrico DIANAIDS. (2000). Squamous intraepithelial lesions (SILs) and HPV associated changes in HIV infected women or at risk of HIV. *European journal of gynaecological oncology*, **21**(2): 155-159.

127 Branca M., Migliore G., Giuliani M., Morosini P., Mudu P., Cappiello G., Garbuglia A., Ippolito G., Rezza G., Early diagnosis of neoplasia in AIDS cooperative study group. (2000). Using the number of koilocytes to predict HIV serostatus in women with HIV-associated SIL. *Acta cytologica,* 44(6): 1000-1004.

128 Branca M., Migliore G., Morosini P. (2000). Is it possible to diagnose HIV infection through cervical smear? In: *4. International multidisciplinary congress "Eurogin 2000".* Paris, April 5-9, 2000. J. Monsonego (Ed). Bologna, Monduzzi Editore. p. 341-348.

129 Branca M., Rossi E., Alderisio M., Migliore G., Morosini P., Vecchione A., Sopracordevole F., Mudu P., Leoncini L., Syrjanen K. (2000). Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive and HIV-negative women. *Cytopathology (Oxford),* **11**: 1-10.

130 Briancesco R., Coccia A.M., Della Libera S., Semproni M., Bonadonna L. (2000). Nuovi orientamenti normativi per il controllo delle acque: la ricerca di Escherichia coli. *Igiene e sanità pubblica,* **51**(2): 85-94.

131 Brown P., Preece M., Brandel J., Sato T., McShane L., Zerr I., Fletcher A., Will R.G., Pocchiari M., Cashman N., D'Aignaux J.H., Cervenakova L., Fradkin J., Schonberger L., Collins S.J. (2000). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology,* **55**: 1075-1081.

132 Bruckner L., Bongers J., Castle P., Flore P. H., Guittet M., Halder M., Jungback C., Le Gros F. X., Tollis M., Nair V. K., Wilhelm M., Zeegers J., Zigterman G. (2000). Three Rs approaches in the production and quality control of avian vaccines. In: ECVAM Workshop 41: avian vaccines. *ATLA,* **28**: 241-258.

133 Bruno M., Marchiori E., Congestri R., Falleni F., Gasperi A., Brambullo M., Amadei R. (2000). Evoluzione trofica di un lago vulcanico a bilancio idrico chiuso: il lago di Martignano. *Ambiente risorse salute,* **76**: 14-19.

134 Bruno M., Nusca A., Masini L. (2000). Alghe tossiche simbionti: il genere Prochloron. *Ambiente risorse salute,* **71**: 20-23.

135 Bubbico R., Ferrari C., Mazzarotta B. (2000). Risk analysis of LPG transport by road and rail. *Journal of loss prevention in the process industries,* **13**: 27-31.

136 Bucciardini R., Floridia M., Tomino C., Fragola V., Ricciardulli D., Weimer L.E., Marzi M., Carniel A., Alberici F., De Rienzo B., Leoncini F., Fiaccadori F., Francisci D., Grillone W., Ortona L., Piazza M., Scalzini A., Nigra E., Tumietto F., Vella S. (2000). Valutazione della qualità della vita in pazienti HIV-positivi mai trattati in precedenza con antiretrovirali e con diagnosi clinica di AIDS o valore dei CD4*AIDS e sindromi correlate. 12. Convegno nazionale.* p. 689-694.

137 Bucciardini R., Wu A.W., Floridia M., Fragola V., Ricciardulli D., Tomino C., Weimer L.E., Pirillo M., Mirra M., Marzi M., Giannini G., Galluzzo C.M., Andreotti M., Massella M., Vella S. (2000). Quality of life outcomes of combination zidovudine-didanosine-nevirapine and zidovudine-didanosine for antiretroviral-naive advanced HIV-infected patients. *AIDS (London),* **14**: 2567-2574.

138 Busani L., Ioppolo A., Lucangeli C., Caprioli A., Macrì A. (2000). Approcci metodologici al monitoraggio dell'antibiotico-resistenza in ambito veterinario e zootecnico. *Praxis veterinaria,* **21**(1): 15-19.

139 Businco L., Giampietro P. G., Lucenti P., Lucaroni F., Pini C., Di Felice G., Iacovacci P., Curadi C., Orlandi M. (2000). Allergenicity of marÈs milk in children with cow's milk allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, **105**(5): 1031-1034.

140 Cabaj W., Pozio E., Moskwa B., Malczewski A. (2000). Trichinella britovi and T. spiralis in red foxes (Vulpes vulpes) in Poland. *Acta parasitologica*, **45**(4): 340-344.

141 Caccia B., Marchi A., Mattia M. (2000). Java DICOM programming interface (jDPI): a simple tool to manage medical images through the network. *Physica medica*, **16**(4): 181-186.

142 Cacciò S., Camma C., Misao O., Severini C. (2000). The beta-tubulin gene of Babesia and Theileria parasites in an informative marker for species differentiation. *International journal for parasitology*, **30**: 1181-1185.

143 Cacciò S., Homan W., Camilli R., Traldi G., Kortbeek T., Pozio E. (2000). A microsatellite marker reveals population heterogeneity within human and animal genotypes of Cryptosporidium parvum. *Parasitology*, **120**: 237-244.

144 Cafaro A., Caputo A., Maggiorella M.T., Baroncelli S., Fracasso C., Pace M., Borsetti A., Setnicola L., Negri D.R.M., Ten H.P., Betti M., Michelini Z., Macchia I., Fanales-Belasio E., Belli R., Corrias F., Buttò S., Verani P., Titti F., Ensoli B. (2000). SHIV89.6P pathogenicity in cynomolgus monkeys and control of viral replication and disease onset by human immunodeficiency virus type 1 Tat vaccine. *Journal of medical primatology*, **29**: 193-208.

145 Cafolla A., Dragoni F., Girelli G., Tosti M.E., Costante A., Pastorelli D., Bedogni G., Scott S. (2000). Folate status in Italian blood donors: relation to gender and smoking. *Haematologica*, **85**: 694-698.

146 Caiazza S., Colangelo P., Bedini R., Formisano G., De Angelis G., Barrucci S. (2000). Evaluation of guided bone regeneration in rabbit femur using collagen membranes. *Implant dentistry*, **9**(3): 219-225.

147 Caiazza S., Formisano G., Altamura C., Majori M., Ioppolo P., Bedini R. (2000). Three endodontic enamel-dentin adhesive systems for carbon fibre posts: SEM and mechanical performance. In: *Proceedings of the 12. European congress on electron microscopy*. Brno, July 9-14, 2000. Vol. **1**. p. B585-B586.

148 Caiola S., Stigliano A., Maroccia E., Toscano V. (2000). Analisi molecolare del gene della proteina di regolazione acuta della steroidogenesi (StAR) negli incidentalomi surrenalici. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(1): 111-115.

149 Calamandrei G., Venerosi A., Branchi I., Valanzano A., Alleva E. (2000). Prenatal exposure to anti-HIV drugs long-term neurobehavioral effects of lamivudine (3TC) in CD-1 mice. *Neurotoxicology and teratology*, **22**: 369-379.

150 Calcabrini A., Meschini S., Stringaro A., Cianfriglia M., Arancia G., Molinari A. (2000). Detection of P-glycoprotein in the nuclear envelope of multidrug resistant cells. *Histochemical Journal*, **32**: 599-606.

151 Camoni L., Gallo P., Luzi A.M., Valli R. (2000). Un servizio di counselling telefonico per i giovani: il telefono verde AIDS (800-861061). In: *Seminario recenti tematiche in medicina "9. Settimana della cultura scinetifica e tecnologica"*. Roma, 26 marzo 1999. A cura di C. Bedetti, D. Guerrera. Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 39-45.

152 Camoni L., Valli R., Luzi A.M., Gallo P., D'Agostini A., Boros S. (2000). Il telefono verde AIDS: un servizio di informazione sanitaria e di prevenzione per i giovani. In: *13. Convegno nazionale "AIDS e sindromi correlate"*. Roma, 26-29 novembre 1999. A cura di F. Aiuti, F. Danese, I. Mezzaroma. Bologna, Monduzzi Editore. p. 63-66.

153 Campa A., Giansanti A., Moroni D. (2000). Canonical solution of a system of long-range interacting rotators on a lattice. *Physical review. E, Statistical physics, plasmas, fluids, and related interdisciplinary topics*, 62(1): 303-306.

154 Cantafora A., Blotta I., Mercuri E., Cortese C., Motti C., Rampa P., Calandra S., Bertolini S. (2000). Characterization and screening of a point mutation in LDL receptor gene found in Southern Italy (FHavellino). *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 459-464.

155 Caprioli A., Busani L., Martel J. L., Helmuth R. (2000). Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. *International journal of antimicrobial agents*, 14: 295-301.

156 Carattoli A., Fortini D., Rozera C., Giorgi C. (2000). Inhibition of HIV-1 transcription by cyclopentenone prostaglandin A1 in Jurkat T lymphocytes. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 14: 209-216.

157 Carattoli A., Pezzella C., Pietroiusti A., Galante A., Pezzotti P., Luzzi I. (2000). Cytotoxin-associated gene A and vacuolating cytotoxin A in human isolates of Helicobacter pylori and their association with the clinical status of ulcer disease. *European journal of gastroenterology and hepatology*, 12: 1207-1213.

158 Carchini G., Chiarotti F., Di Domenico M., Paganotti G. (2000). Fluctuating asymmetry, size and mating success in males of Ischnura elegans (vander linden) (Odonata: Coenagrionidae). *Animal behaviour*, 59: 177-182.

159 Cardone F., Ladogana A., Pocchiari M. (2000). La malattia di Creutzfeldt-Jakob e le altre demenze da agenti infettivi. In: *Le demenze*. A cura di M. Trabucchi. Milano, UTET Periodici. p. 327-342.

160 Carere A. (2000). Esposizione a benzene nei vigili urbani del Comune di Roma: risultati preliminari di uno studio pilota. In: Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico urbano. A cura di S. Lagorio, P. Comba. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(3): 291-295.

161 Carfagna P., Tarasi A., Cassone M., Del Grosso M.F., Bianco G., Venditti M. (2000). Prosthetic biologic valve endocarditis caused by a vancomycin-resistant (vanA) Enterococcus faecalis: case report. *Journal of chemotherapy*, 12(5): 416-420.

162 Caroli S., Alessandrelli M., Forte G., D'Ilio S., Spagnoli M., Cresti R. (2000). The handbook of analytical methods for trace elements as adopted by the national reference laboratories for residues. *Microchemical journal*, 67: 381-384.

163 Caroli S., Caimi S., Senofonte O., Delle Femmine P., Petrucci F. (2000). Frazionamento e speciazione di arsenico, bario e stagno nelle acque della laguna veneziana. In: *La ricerca scientifica per Venezia. Il progetto sistema lagunare veneziano*. p. 548-555.

164 Caroli S., Cresti R., Spagnoli M., Alessandrelli M., Forte G., D'Ilio S., Chiodo F. (2000). The cardbox/cardview database for residues in live animals and their products. *Microchemical journal*, 67: 375-379.

165 Caroli S., Forte G., Alessandrelli M., Cresti R., Spagnoli M., D'Ilio S., Pauwels J., Kramer G.N. (2000). A pilot study for the production of a certified reference material for trace elements in honey. *Microchemical journal*, 67: 227-233.

166 Caroli S., Petrucci F., Bocca B., Krachler M., Forastiere F., Alimonti A. (2000). Exposure to Platinum-Group metals released by automotive catalytic converters: the case of urban youngsters. In: *Trace elements in man and animals 10*. Vol. 213. p. 667-670.

167 Caroli S., Spagnoli M., Forte G., Alessandrelli M., Cresti R., D'Ilio S., Pauwels J., Kramer G.N., Zaray G. (2000). Trace elements in bovine muscle: an ongoing project for a new certified reference material. *Microchemical journal*, 67: 235-243.

168 Caroli S. (2000). Persistent organic pollutants and the mandate of the Rome community reference laboratory for residues. *European journal lipid science technology*, 57-58.

169 Carotenuto R., Vaccaro C.M., Capriglione T., Petrucci T.C., Campanella C. (2000). Alpha-spectrin has a stage-specific asymmetrical localization during Xenopus oogenesis. *Molecular reproduction and development*, 55: 229-239.

170 Carpenter C.C.J., Cooper D.A., Fischl M.A., Gatell J.M., Gazzard B.G., Hammer S.M., Hirsch M.S., Jacobsen D.M., Katzenstein D.A., Montaner J.S.G., Richman D.D., Saag M.S., Schechter M., Schooley R.T., Thompson M.A., Vella S., Yeni P.G., Volberding P.A. (2000). Antiretroviral therapy in adults. Updates recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA, the journal of the American medical association*, 283(3): 381-390.

171 Carrieri P., Salmaso S., Bella A., D'Ancona F., Demicheli V., Marongiu C., Niglio T., Sellitri C. (2000). Evaluation of the SIMI system, an experimental computerised network for the surveillance of communicable diseases in Italy. *European journal of epidemiology*, 16: 941-947.

172 Carta C., Campisi S., Migliaccio G., Migliaccio A.R. (2000). Erythropoietin-dependent suppression of the expression of the beta subunits of the interleukin-3 receptor during erythroid differentiaition. *Blood cells, molecules, and diseases*, 26(5): 467-478.

173 *Carta della qualità biologica dei corsi d'acqua della regione Lazio*. (2000). A cura di L. Mancini, G. Arcà. Roma, Istituto Superiore di Sanità-Regione Lazio. 151 p.

174 CASCADE collaboration. (2000). Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet (British ed.)*, 355: 1158-1159.

175 CASCADE collaboration. (2000). Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE. *HIV Medicine*, 1: 224-231.

176 Casella P., De Cani C., Caglio M., Vitalucci R., Cocuzza C., Moro M.L. (2000). Episodio epidemico di infezioni da Staphylococcus aureus in un reparto di neonatologia. *GIIO. Giornale italiano delle infezioni ospedaliere*, 7(4): 143-147.

177 Cassone A., Mastrantonio P., Ausiello C.M. (2000). Are only antibody levels involved in the protection against pertussis in acellular pertussis vaccine recipients? (Letter to the Editor). *Journal of infectious diseases*, 182: 1575-1576.

178 Cassone A. (2000). *Chlamydia pneumoniae* and lipoprotein(a): the right combination for atherosclerosis? *European heart journal*, 21: 599-600.

179 Cassone A. (2000). Resistenza micobatterica. La multiresistenza di Mycobacterium tuberculosis: chi la dura la vince! *Prevenzione respiratoria*, **2**: 6-9.

180 Cassone A. (2000). Patogenesi, immunità e vaccino antitubercolare. In: *Tubercolosi. Epidemiologia diagnosi e terapia.* A cura di A. Cassone. Genova, Forum Service Editore (I manuali MD 35). p. 51-69.

181 Cassone A. (2000). Come affrontare l'emergenza tubercolosi: il programma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. In: *Tubercolosi. Epidemiologia diagnosi e terapia.* A cura di A. Cassone. Genova, Forum Service Editore (I manuali MD 35). p. 3-6.

182 Cassone A. (2000). Introduzione, cenni storici, problemi generali. In: *Tubercolosi. Epidemiologia diagnosi e terapia.* A cura di A. Cassone. Genova, Forum Service Editore (I manuali MD 35). p. 3-6.

183 Castella A., Zoia I., Zotti C., Fiore L., Novello F., Fiore S., Moiraghi Ruggenini A. (2000). La sorveglianza delle paralisi flaccide acute in Piemonte e Valle D'Aosta. *View and review hospital*, **4-5-6**: 28-31.

184 Catasta P.F., Cavalieri P.G., Chiappino G., Governa M., Munafò E., Paoletti L., Verducchi P., Paba G. (2000). Presenza di amianto sulle navi: studio sulle concentrazioni di fibre aerodisperse su navi traghetto delle Ferrrovie dello Stato. *Medicina del lavoro*, **91**(2): 131-134.

185 Catena G., Catena A. (2000). Evidenziazione mediante la termografia di cavità e tessuti degradati negli alberi. *Agricoltura ricerca*, **185**: 47-64.

186 Cattani G., Cavariani F., Marconi A., Quercia A. (2000). Valutazione dell'esposizione a silice cristallina nel comprensorio ceramico di Civita Castellana. In: *Symposia "I congressi della fondazione Maugeri"*. Vol. 4. p. 242-246.

187 Cattani G., Stacchini G., D'Innocenzio F., Marconi A., Ziemacki G. (2000). Confronto tra campionatori per il prelievo della frazione di polveri aerodisperse PM10. In: *Symposia "I congressi della fondazione Maugeri"*. Vol. **2**. p. 411-414.

188 Cattaruzza M.S., Spinelli A. (2000). Indicatori di abortività spontanea. *Epidemiologia e prevenzione*, **24**(4): 184-185.

189 Cattaruzza M.S., Spinelli A. (2000). Aborto spontaneo in Italia: differenze sociali e tendenze temporali. *Epidemiologia e prevenzione*, **24**(4): 166-171.

190 Ceccotti S., Ciotta C., Fronza G., Dogliotti E., Bignami M. (2000). Multiple mutations and frameshifts are the hallmark of defective hPMS2 in pZ189-transfected human tumor cells. *Nucleic acids research*, **28**(13): 2577-2584.

191 Cellini L., Donelli G. (2000). Virulence factors of Helicobacter pylori. *Microbial ecology in health and disease*, **Suppl. 2**: 259-262.

192 Censi F., Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Michelucci A., Gensini G.F., Cerutti S. (2000). Recurrent patterns of atrial depolarization during atrial fibrillation assessed by recurrence plot quantification. *Annals of biomedical engineering*, **28**: 61-70.

193 *Centri diagnostico-clinici.* (2000). A cura di Telefono Verde AIDS. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento 16). 105 p.

194 Cerquetti M., Ciofi degli Atti M.L., Renna G., Tozzi A.E., Garlaschi M.L., Mastrantonio P., Hi study group. (2000). Characterization of non-type B haemophilus influenzae strains isolated from patients with invasive disease. *Journal of clinical microbiology*, 38(12): 4649-4652.

195 Cerquetti M., Molinari A., Sebastianelli A., Diociaiuti M., Petruzzelli R., Capo C., Mastrantonio P. (2000). Characterization of surface layer proteins from different Clostridium difficile clinical isolates. *Microbial pathogenesis*, 28: 363-372.

196 Ceruti S., Franceschi C., Barbieri D., Malorni W., Camurri A., Giammarioli A.M., Ambrosini A., Racagni G., Cattabeni F., Abbracchio M.P. (2000). Apoptosis induced by 2-chloro-adenosine and 2-chloro-2'-deoxy-adenosine in a human astrocytoma cell line: differential mechanisms and possible clinical relevance. *Journal of neuroscience research*, 60: 388-400.

197 Ceruti S., Giammarioli A.M., Camurri A., Falzano L., Rufini S., Frank C., Fiorentini C., Malorni W., Abbracchio M.P. (2000). Adenosine- and 2-chloro-adenosine-induced cytopathic effects on myoblastic cells and myotubes: involvement of different intracellular mechanisms. *Neuromuscular disorders*, 10: 436-446.

198 Cescon P., Barbante C., Capodaglio G., Cecchini M., Turetta C., Caroli S., Caimi S., Senofonte O., Delle Femmine P., Fuoco R. (2000). Microinquinanti inorganici nella laguna di Venezia. In: *La ricerca scientifica per Venezia. Il progetto sistema lagunare veneziano*. p. 495-523.

199 Chersi A., Pugliese O., Federico A., Viora M. (2000). Short synthetic peptides derived from viral proteins compete with HIV gp120 for the binding to CD4 receptors. *Viral immunology*, 13(4): 547-554.

200 Chiani P., Bromuro C., Torosantucci A. (2000). Defective induction of interleukin-12 in human monocytes by germ-tube forms of Candida albicans. *Infection and immunity*, 68(10): 5628-5634.

201 Cianciulli P., Caravita di Toritto T., Sorrentino F., Sergiacomi G.L., Massa A., Amadori S. (2000). Hydroxyurea therapy in paraparesis and cauda equina syndrome due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: improvement of clinical and haematological parameters. *European journal of haematology*, 64: 426-429.

202 Ciccaglione A.R., Marcantonio C., Costantino A., Equestre M., Geraci A., Rapicetta M. (2000). Expression and membrane association of hepatitis C virus envelope 1 protein. *Virus genes*, 21(3): 223-226.

203 Ciceroni L., Stepan E., Pinto A., Pizzocaro P., Dettori G., Franzin L., Lupidi R., Mansueto S., Manara A., Ioli A., Marcuccio L., Grillo R., Ciarrocchi S., Cinco M. (2000). Epidemiological trend of human leptospirosis in Italy between 1994 and 1996. *European journal of epidemiology*, 16: 79-86.

204 Cirulli F., Berry A., Alleva E. (2000). Intracerebroventricular administration of brain-derived neurotrophic factor in adult rats affects analgesia and spontaneous behaviour but not memory retention in a Morris Water Maze task. *Neuroscience letters*, 287: 207-210.

205 Cirulli F., Laviola G. (2000). Paradoxical effects of d-amphetamine in infant and adolescent mice: role of gender and environmental risk factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24: 73-84.

206 Ciuchini F., Adone R., Olsen S. (2000). Convalida dell'antigene RB51/ISS adottato nella fissazione del complemento per individuare in una prova "in cieco" vitelle vaccinate nell'Iowa (USA) con il ceppo vivo B. abortus RB51. In: *Atti della società italiana delle scienze veterinarie*. Riva del Garda, 28-30 settembre 2000. Vol. 57. p. 173-174.

207 Clerici M., Buttò S., Lukwiya M., Saresella M., Declich S., Trabattoni D., Pastori C., Piconi S., Fracasso C., Fabiani M., Ferrante P., Rizzardini G., Lopalco L. (2000). Immune activation in Africa is environmentally-driven and is associated with upregulation of CCR5. Italian-Ugandan AIDS Project. *AIDS (London)*, 14(14): 2083-2092.

208 Coccia E.M., Stellacci E., Marziali G., Weiss G., Battistini A. (2000). IFN-gamma and IL-4 differently regulate inducibile NO synthase gene expression through IRF-1 modulation. *International immunology*, 12(7): 977-985.

209 Collaborative group on AIDS Incubation and HIV Survival. (2000). Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet (British ed.)*, 355(9210): 1131-1137.

210 Comba P., Magnani C., Botti C. (2000). L'individuazione delle priorità per il risanamento ambientale dall'amianto: aspetti etici. *Epidemiologia e prevenzione*, 24(2): 85-86.

211 Comi R., Percoco A., Molinaro M.G., Zanasi F. (2000). Gli alimenti: possibile veicolo di trasmissione di Toxocara canis all'uomo. *Scienza dell'alimentazione*, 29(1): 1-13.

212 Comstock L.E., Pantosti A., Kasper D.L. (2000). Genetic diversity of the capsular polysaccharide C biosynthesis region of Bacteroides fragilis. *Infection and immunity*, 68(11): 6182-6188.

213 Coni E., Bocca B., Galoppi B., Alimonti A., Caroli S. (2000). Identification of chemical species of some trace and minor elements in mature breast milk. *Microchemical journal*, 67: 187-194.

214 Coni E., Di Benedetto R., Di Pasquale M., Masella R., Modesti D., Mattei R., Carlini E.A. (2000). Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids*, 35(1): 45-54.

215 Conte M.P., Petrone G., Di Biase A.M., Ammendolia M.G., Superti F., Seganti L. (2000). Acid tolerance in Listeria monocytogenes influeces invasiveness of enterocytelike cells and macrophage-like cells. *Microbial pathogenesis*, 29: 137-144.

216 Conti L., Matarrese P., Varano B., Gauzzi M.C., Sato A., Malorni W., Belardelli F., Gessani S. (2000). Dual role of the HIV-1 Vpr protein in the modulation of the apoptotitc response of T cells1. *Journal of immunology (Baltimore)*, 165: 3293-3300.

217 Conti L., Varano B., Gauzzi M.C., Matarrese P., Federico M., Malorni W., Belardelli F., Gessani S. (2000). Impairment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) entry into jurkat T cells by constitutive expression of the HIV-1 Vpr protein: role of CD4 down-modulation. *Journal of virology*, 74(21): 10207-10211.

218 Conti L., Varano B., Gauzzi M.C., Matarrese P., Malorni W., Belardelli F., Gessani S. (2000). Role of the HIV-1 vpr protein in the cellular response to viral infection: possible implications for the pathogenesis of AIDS. In: *5. European conference on Experimental AIDS research*. Madrid, June 16-19, 2000. Bologna, Monduzzi Editore. p. 49-53.

219 Conti S., Masocco M., Pezzotti P., Toccacieli V., Vichi M., Boros S., Urciuoli R., Valdarchi C., Rezza G. (2000). Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS defining illnesses. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 25(5): 451-458.

220 *Controlli di qualità in radioterapia*. (2000). A cura di A. Rosi, V. Viti. Roma, 3-4 dicembre 1998 e 3-5 maggio 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/29). 29 p.

221 *Convegno nazionale. Analisi del movimento in clinica: presente e futuro.* (2000). A cura di V. Macellari, C. Giacomozzi. Roma, 28-29 ottobre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/24). 137 p.

222 *Convegno nazionale. Antibioticoresistenza: sorvegliare per prevenire. Riassunti.* (2000). A cura di M.L. Moro, A. Pantosti, A. Caprioli. Roma, 24-25 ottobre 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 68). 29 p.

223 *Convegno nazionale. Esclusione e marginalità.* (2000). A cura di C. Bedetti, S. Geraci, R. Guerra. Roma, 2 dicembre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 00/4). 113 p.

224 *Convegno nazionale. Le infezioni da Legionella: aspetti microbiologici ed epidemiologici. Riassunti.* (2000). A cura di M.C. Rota, M. Castellani Pastoris. Roma, 1-2 giugno 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 66). 82 p.

225 Corrado G., Luzzi I., Pacchiarotti C., Lucarelli S., Frediani T., Cavaliere M., Rea P., Cardi E. (2000). Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy. *Pediatric allergy and immunology*, 11: 101-105.

226 Cossarizza A., Stent G., Mussini C., Paganelli R., Borghi V., Nuzzo C., Pinti M., Pedrazzi J., Benatti F., Esposito R., Rosok B., Nagata S., Vella S., Franceschi C., De Rienzo B. (2000). Deregulation of the CD95/CD95L system in lymphocytes form patients with primary acute HIV infection. *AIDS (London)*, 14(4): 345-355.

227 Cota M., Kleinschmidt A., Ceccherini Silberstein F., Aloisi F., Mengozzi M., Mantovani A., Brack-Werner R., Poli G. (2000). Upregulated expression of interleukin-8, RANTES and chemokine receptors in human astrocytic cells infected with HIV-1. *Journal of neurovirology*, 6: 75-83.

228 Crebelli R. (2000). Thereshould-mediated mechanisms in mutagenis: implication in the classification and regulation of chemical mutagens. *Mutation research*, 464: 129-135.

229 Crebelli R. (2000). Molecular approches in the biomonitoring of human exposure to genotoxic agents. In: *Human monitoring after environmental and occupational exposure to chemical and physical agents.* D. Anderson, A.E. Karakaya, R.J. Sram (Eds). IOS Press (NATO Science Series. Series A: Life Sciences - Vol. 313). p. 101-108.

230 Crebelli R. (2000). Biomonitoring of human exposure to benzene and petroleum fuels: a European Community project. In: *Human monitoring after environmental and occupational exposure to chemical and physical agents.* D. Anderson, A.E. Karakaya, R.J. Sram (Eds). IOS Press (NATO Science Series. Series A: Life Sciences - Vol. 313). p. 109-118.

231 Crescenzi V., Tomasi M., Francescangeli A. (2000). New routes to hyaluronan-based networks and supramolecular assemblies. In: *New frontiers in medical sciences: redefining hyaluronan. Proceedings.* Padova, June 17-19, 1999. G. Abatangelo, P.H. Weigel (Eds). Amsterdam, Elsevier. p. 173-180.

232 Croci L., De Medici D., Scalfaro C., Fiore A., Divizia M., Donia D., Cosentino A.M., Moretti P., Costantini G. (2000). Determination of enteroviruses, hepatitis A virus, bacteriophages and Escherichia coli in Adriatic sea mussels. *Journal of applied microbiology*, 88: 293-298.

233 D'Agnolo G. (2000). Rischi ambientali e sanitari legati agli organismi geneticamente modificati. In: *39. Congresso nazionale "La promozione della salute nel terzo millennio".* Ferrara, 24-27 settembre 2000. p. 106-114.

234 D'Agnolo G. (2000). Biotecnologia e produzione: cosa dice la legge. *Molini d'Italia*, 5: 37-47.

235 D'Amelio R., Stroffolini T., Biselli R., Molica C., Cotichini R., Bernardini G., Vellucci A. (2000). Tuberculin skin reactivity in Italian military recruits tested in 1996-1997. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, 19: 200-204.

236 d'Amore A., Caiola S., Maroccia E., Loizzo A. (2000). Postnatal stress in mice: effects on body fat, plasma lipids, glucose and insulin. *Nutritional neuroscience*, 3: 207-214.

237 D'Ancona F., Mandolini D., Bella A., De Mei B., Tozzi A.E., Salmaso S. (2000). Il morbillo in Italia. *Quaderni ACP*, 7(3): 30-32.

238 D'Ancona F., Rota M.C., Ciofi degli Atti M.L. (2000). Utilizzo delle reti sentinella nella sorveglianza delle malattie infettive. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, 13(1): 11-18.

239 D'Arminio Monforte A., Cozzi Lepri A., Rezza G., Pezzotti P., Antinori A., Philips A.N., Angarano G., Colangeli V., De Luca A., Ippolito G., Caggese L., Soscia F., Filice G., Gritti F., Narciso P., Tirelli U., Moroni M., ICONA study group. (2000). Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS (London)*, 14: 499-507.

240 D'Errico M., Calcagnile A.S., Canzona F., Didona B., Posteraro P., Cavalieri R., Corona R., Vorechovsky I., Nardo T., Stefanini M., Dogliotti E. (2000). UV mutation signature in tumor suppressor genes involved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. *Oncogene (Basingstoke)*, 19: 463-467.

241 D'Ilio S., Violante N., Senofonte O., Caroli S. (2000). Occupational exposure for goldsmith workers of the area of Rome to potentially toxic metals as monitored through hair analysis. *Microchemical journal*, 67: 343-349.

242 Dal Maso L., Gava M., Pezzotti P., Torelli N., Franceschi S., Rezza G., Italian seroconversion study group. (2000). Markov model for HIV disease progression: an unverfied assumption (Letter to the Editor). *Journal of AIDS / HIV*, 25(5): 466-468.

243 Dal Maso L., Zanetti R., Orengo M.A., Tagliabue G., Guzzinati S., Cavallieri F., Serventi L., Mangone L., Ferretti S., Milandri C., Pannelli F., Balzi D., Tonini G., Gafà L., Rezza G., Franceschi S. (2000). Incrocio tra i registri tumori italiani ed il registro nazionale AIDS: aspetti metodologici e primi risultati. *Epidemiologia e prevenzione*, 24(3): 109-116.

244 Danese C., Caiola S., Lucia P., Cedrone L., Colotto M., Arceri D., Angrisani L. (2000). Rapport fra livelli plasmatici di VIP, disfunzione esofagea e del microcircolo in corso di sclerosi sistemica. *Minerva medica*, 91(9): 185-189.

245 Dante V., Fusi S. (2000). PCI-AER adapter board. In: *Workshop on neuromorphic engineering*. Telluride, June 26 July 16, 2000. A. Cohen, S. Shamma, G. Indiveri, T. Horiuchi, R. Douglas, C. Koch, T. Sejnowski (Eds). p. 55-56.

246 De Angelis C., Fattibene P., Onori S., Petetti E., Bartolotta A., Sansone A. (2000). Transferability of ASTM/NIST alanine-polyethylene recipe at ISS. *Applied radiation and isotopes*, 52: 1197-1201.

247 De Angelis C., Mattacchioni A., Onori S., Aragno D., De Paula U., Panichelli V. (2000). Electron arc therapy treatment planning verification with alanine/EPR dosimetry. *Applied radiation and isotopes*, 52: 1203-1207.

248 De Bernardis F., Santoni G., Boccanera M., Spreghini E., Adriani D., Morelli L., Cassone A. (2000). Local anticandidal immune responses in a rat model of vaginal infection by and protection against candida albicans. *Infection and immunity*, 68(6): 3297-3304.

249 De Biaggi M., Zara F., Filice G., Di Lonardo A., Fiore L. (2000). Virus. In: *Cardiologia nell'Aids*. A cura di G. Barbaro, A.M. Pellicelli, G. Barbarini. Excerpta Medica. p. 127-154.

250 De Felice P., Biagini W., Bolzan C., Fazio A., Petruzzi M., Torri G. (2000). Tipologia di tarature e accreditamenti SIT da parte dell'Istituto metrologico primario INMRI-ENEA nel settore di misura del radon. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 655-664.

251 De Girolamo G., Cozza M. (2000). The Italian psychiatric reform: a 20-year perspective. *International journal of law and psychiatry*, 23(3-4): 197-214.

252 De Girolamo G., Dotto P. (2000). Epidemiology of personality disorders. In: *New Oxford textbook of Psychiatry*. M.G. Gelder, J.J. Lopez-Ibor, N. Andreasen (Eds). Oxford, Oxford University Press. Vol. 1. p. 959-964.

253 De Girolamo G., Rucci P., Scocco P., Becchi A., Coppa F., D'Addario A., Daru E., De Leo D., Galassi L., Mangelli L., Marson C., Neri G., Soldani L. (2000). La valutazione della qualità della vita: validazione del WHOQOL-Breve. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 9(1): 45-55.

254 De Luna R., Ferrante M., Severino L., Ambrosio R., Piantedosi D., Gradoni L., Lucisano A., Persechino A. (2000). Decreased lipid fluidity of the erythrocyte membrane in dogs with leishmaniasis-associated anaemia. *Journal of comparative psychology (Washington)*, 122: 213-216.

255 De Marco M.A., Guberti V., Foni E., Raffini E., Campitelli L., Barigazzi G., Delogu M., Donatelli I. (2000). Waterfowl wintering in Italy: a serological and virological survey for type a influenza viruses. In: *Proceedings of the 5. International congress of the european society for veterinary virology*. Brescia, 27-30 agosto 2000. E. Brocchi, A. Lavazza (Eds). p. 303-304.

256 De Martino M., Tovo P.A., Balducci M., Galli L., Gabiano C., Rezza G., Pezzotti P. (2000). Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA (Ed. italiana)*, 284(2): 190-197.

257 De Medici D., Croci L., Di Pasquale S., Toti L. (2000). La determinazione quantitativa di agenti patogeni negli alimenti. *Tecnologie alimentari. Sistemi per produrre*, 2: 68-81.

258 De Nardo P., Isaia M. C., Orusa R., Cerruti Sola S. (2000). Patologie animali associate all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: descrizione di un caso. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 491-495.

259 De Orsi D., Gagliardi L., Bolasco A., Tonelli D. (2000). HPLC determination of 6-methylcoumarin and 3-pyridine methanol in toiletries for oral hygiene. *Analytical sciences*, 16: 1341-1343.

260 De Pasquale F., Sebastiani G., Egger E., Guidoni L., Luciani A.M., Marzola P., Manfredi R., Pacilio M., Piermattei A., Viti V., Barone P. (2000). Bayesian estimation of relaxation times T1 in MR images of irradiated Fricke-agarose gels. *Magnetic resonance imaging*, 18: 721-731.

261 De Santi A., Giustini M., Taggi F. (2000). Le strategie di prevenzione degli incidenti stradali. *Il Centauro*, 6(55): 10-15.

262 De Santi A. (2000). Come individuare i nuovi bisogni: il metodo. In: *AIDS il prezzo e il valore.* A cura di M.L. Albera. Capodarco di Fermo, Comunità Edizioni. p. 137-144.

263 De Vincenzi M., Silano M., Maialetti F., Scazzocchio B. (2000). Constituents of aromatic plants: II. Estragole. *Fitoterapia*, 71: 725-729.

264 De Vincenzi M., Silano M., Stacchini P., Scazzocchio B. (2000). Constituents of aromatic plants: I. Methyleugenol. *Fitoterapia*, 71: 216-221.

265 De Vita R., Olivieri A., Spinelli A., Grollino M.G., Padovani L., Tarroni G., Cozza R., Sorcini Carta M., Pennelli P., Casparrini G., Serlupi Crescenzi G., Mauro F., Carta S. (2000). Health status and internal radiocontamination assessment in children exposed to the fallout of the Chernobyl accident. *Archives of environmental health*, 55(3): 181-186.

266 Deiana L., Garuti R., Pes G.M., Carru C., Errigo A., Rolleri M., Pisciotta L., Masturzo P., Cantafora A., Calandra S., Bertolini S. (2000). Influence of beta0-thalassemia on the phenotypic expression of heterozygous familial hypercholesterolemia. A study of patients with familial hypercholesterolemia from Sardinia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20: 236-243.

267 Del Grosso M.F., Caprioli A., Chinzari P., Fontana M.C., Pezzotti G., Manfrin A., Di Giannatale E., Goffredo E., Pantosti A. (2000). Detection and characterization of vancomycin-resistant enterococci in farm animals and raw meat products in Italy. *Microbial drug resistance (Larchmont)*, 6(4): 313-318.

268 Del Serrone P., Galeffi C. (2000). Sostanze naturali di origine vegetale: loro potenzialità per la difesa delle colture dagli stress. *Biologi Italiani*, 6: 7-12.

269 Della Seta M., Dracos A. (2000). La traduzione italiana del Thesaurus Medical Subject Headings (MeSH). In: *Seminario di studio "Reti per la salute". Atti.* Perugia, 22-23 aprile 1999. Edizioni SEDES. p. 57-62.

270 Dente M.G., Francesconi P. (2000). Valutare i dati, valorizzare il dibattito, superare le polemiche. In: 13. Conferenza internazionale sull'AIDS. Durban, 9-14 luglio 2000. *Salute e sviluppo*, 2: 18-21.

271 Desjeux P., Meert J.P., Piot B., Alvar J., Medrano F.J., Portus M., Munoz C., Laguna F., Lopez Velez R., Salas A., Sirera G., Cisterna R., Montalban C., Quero H., Gradoni L., Gramiccia M., Russo R., Dedet J.P., Pratlong F., Dereure J., Deniau M., Izri A., Matheron S., Farault F., Marty P., Rosenthal E., Antunes F., Abranches P., Pradinaud R. (2000). *Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998. Retrospective analysis of 965 cases.* Geneva, World Health Organization. (WHO/LEISH/2000/42). 12 p.

272 Di Biase A., Salvati S., Varì M.R., Avellino C., Sforza F., Cappa M., Masella R. (2000). Susceptibility to oxidation of plasma low density lipoprotein in x-linked adrenoleukodystrophy: effects of simvastatin treatment. *Molecular genetics and metabolism*, 71: 651-655.

273 Di Biase A.M., Petrone G., Conte M.P., Seganti L., Ammendolia M.G., Tinari A., Iosi F., Marchetti M., Superti F. (2000). Infection of human enterocyte-like cells with rotavirus enhances invasiveness of Yersinia enterocolitica and Y. pseudotuberculosis. *Journal of medical microbiology*, 49: 897-904.

274 Di Fabio S., Trabattoni D., Geraci A., Ruzzante S., Panzini G., Fusi M.L., Chiarotti F., Corrias F., Belli R., Verani P., Dalgleish A., Clerici M., Titti F. (2000). Study of immunological and virological parameters during thalidomide treatment of SIV-infected cynomolgus monkeys. *Journal of medical primatology*, 29: 1-10.

275 Di Luca M., Severini F., Toma L., Romi R. (2000). *Guida per la sorveglianza e il controllo della zanzara "tigre" Aedes albopictus.* Roma, Comune di Roma; Istituto Superiore di Sanità. 19 p.

276 Di Marco G., Roberti M., Rogani A. (2000). Italy. In: *2. International nuclear emergency exercise INEX 2. Final report of the finnish regional exercise.* p. 157-161.

277 Di Muccio T., Marinucci M., Frusteri L., Maroli M., Pesson B., Gramiccia M. (2000). Philogenetic analysis of Phlebotomus species belonging to the subgenus Larroussius (Diptera, Psychodidae) by ITS2 rDNA sequences. *Insect biochemistry and molecular biology*, **30**: 387-393.

278 Di Paola M., Mastrantonio M., Carboni M., Belli S., De Santis M., Grignoli M., Trinca S., Nesti M., Comba P. (2000). *Esposizione ad amianto e mortalità per tumore maligno della pleura in Italia (1988-1994).* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/9). 34 p.

279 Di Rosa F., Serafini B., Scognamiglio P., Di Virgilio A., Finocchi L., Aloisi F., Barnaba V. (2000). Short-lived immunization site inflammation in self-limited active experimental allergic encephalomyelitis. *International immunology*, **12**(5): 711-719.

280 Di Silverio F., Casale P., Colella D., Andrea L., Seccareccia F., Sciarra A. (2000). Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer*, **88**(4): 835-843.

281 Dia I., Lochouarn L., Boccolini D., Costantini C., Fontenille D. (2000). Spatial and temporal variations of the chromosomal inversion polymorphism af Anopheles funestus in Senegal. *Parasite (Paris)*, 7: 179-184.

282 Diana L., Di Giovannandrea R., Valeri M., Mazzarella V., Bella A., Severini G. (2000). Stress ossidativo nell'insufficienza renale: uno studio sperimentale. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(4): 497-501.

283 *Dinamica di popolazione di fitoplancton tossico e flora batterica nel basso Adriatico.* (2000). A cura di C. Caroppo, L. Stabili, R.A. Cavallo, M. Pastore, E. Marchiori, M. Bruno. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/22). 84 p.

284 Diociaiuti M., Bordi F., Motta A., Carosi A., Ercolini E., Arancia G., Cametti C., Coluzza C. (2000). Gramicidin A aggregation in phospholipid Langmuir-Blodget monolayers: an atomic force microscopy study. In: *Proceedings of the 12. European congress on electron microscopy.* Brno, July 9-14, 2000. Vol. 1. p. B535-B536.

285 Diociaiuti M. (2000). Metodi spettroscopici associati alla microscopia elettronica a trasmissione. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 133-140.

286 *Dirigenti degli uffici relazioni con il pubblico (URP) nelle aziende sanitarie.* (2000). A cura di S. Caciolli, R. Guerra, D. Guerrera. Roma, 8-12 marzo 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 00/2). 87 p.

287 Donatelli I., Campitelli L., Di Trani L., Puzelli S., Selli L., Fioretti A., Alexander J., Tollis M., Krauss S., Webster R.G. (2000). Evaluation of the risk of transmission to humans of highly pathogenic avian influenza A viruses circulating in Italy in the period 1997-99. In: *Proceedings of the 5. International congress of the european society for veterinary virology.* Brescia, 27-30 agosto 2000. E. Brocchi, A. Lavazza (Eds). p. 297-298.

288 Donatelli I., Campitelli L., Puzelli S., Fabiani B., Affinito C., Fiaccavento S. (2000). Piano Nazionale di emergenza in caso di pandemia influenzale e programma di sorveglianza dell'influenza. In: *Influenza*. A cura di E. Altomare. Avverbi Edizioni. p. 153-162.

289 Donati S., Andreozzi S., Medda E., Grandolfo M.E. (2000). *Salute riproduttiva tra gli adolescenti: conoscenze, attitudini e comportamenti*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/7). 65 p.

290 Donati S., Baglio G., Spinelli A., Grandolfo M.E. (2000). Drug use in pregnancy among Italian women. *European journal of clinical pharmacology*, **56**: 323-328.

291 Donati S., Medda E., Spinelli A., Grandolfo M.E. (2000). Sex education in secondary schools: an Italian experience. *Journal of adolescent health*, **26**: 303-308.

292 Donelli G., Falzano L., Fabbri A., Fiorentini C., Mastrantonio P. (2000). Enteric toxins from bacteria colonizing human gut. *Microbial ecology in health and disease*, **Suppl. 2**: 194-208.

293 Edmunds W.J., Pebody R.G., Aggerback H., Baron S., Berbers G., Conyn-van Spaendonck M., Hallander H.O., Olander R.M., Maple P.A.C., de Melker H., Olin P., Fievret-Groyne F., Rora M.C., Salmaso S., Tischer A., von Hunolstein C., Miller E. (2000). The sero-epidemiology of diphteria in Western Europe. *Epidemiology and infection*, **125**: 113-125.

294 Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico urbano. (2000). A cura di S. Lagorio, P. Comba. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(3): 261-330.

295 Ensoli B., Buttò S. (2000). The development of a vaccine against AIDS based on the HIV-1 Tat protein. *South African journal of science*, **96**: 324-327.

296 Ensoli B., Cafaro A. (2000). Control of viral replication and disease onset in cynomolgus monkeys by HIV-1Tat vaccine. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, **14**: 22-26.

297 Ensoli B., Cafaro A. (2000). Novel strategies toward the development of an effective vaccine to prevent Human Immunodeficiency Virus infection or Acquired Immunodeficiecy Virus. In: *AIDS clinical review 2000/2001*. P. A. Volberding, M. A. Jacobson (Eds). New York, Marcel Dekker. Vol. 2. p. 30-43.

298 Ensoli B., Nappi F., Buttò S. (2000). Retrovirus. *Enciclopedia Medica Italiana*, **Agg. II**(Tomo II): 5085-5092.

299 Ensoli B., Sturzl M., Monini P. (2000). Cytokine-mediated growth promotion of Kaposi's sarcoma and primary effusion lymphoma. In: *Seminars in cancer biology*. Academic Press. Vol. **10**. p. 367-381.

300 Fabietti F., Delise M., Piccioli Bocca A. (2000). Aromatic hydrocarbon residues in milk: preliminary investigation. *Food control*, **11**: 313-317.

301 Fais S., Luciani F., Logozzi M., Parlato S., Lozupone F. (2000). Linkage between cell membrane proteins and actin-based cytoskeleton: the cytoskeletal-driven cellular functions. *Histology and Histopathology*, **15**: 539-549.

302 Fais S. (2000). Tecniche immunocitochimiche PAP-APAAP per la identificazione di pathways differenziativi cellulari. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 43-45.

303 Falcone E., Cordioli P., Sala G., Tarantino M., Tollis M. (2000). Genotyping of bovine viral diarrhoea viruses isolated from cattle in Northern Italy. *Veterinary research communications*, 25: 161-167.

304 Falcone E., Tarantino M., Massi P., Di Pasquale I.R., Vignolo E., Tollis M. (2000). Detection of vaccine contamination by chicken anaemia virus by polymerase chain reaction. In: *Progress in the reduction, refinement and refocement of animal experimentatin*. M. Balls, A.M. Van Zaller, M.E. Halder (Eds). p. 951-958.

305 Fantuzzi L., Conti L., Gauzzi M.C., Eid P., Del Corno M., Varano B., Canini I., Belardelli F., Gessani S. (2000). Regulation of chemokine/cytokine network during *in vitro* differentiation and HIV-1 infection of human monocytes: possible importance in the pathogenesis of AIDS. *Journal of leukocyte biology*, 68: 391-399.

306 Fantuzzi L., Puddu P., Varano B., Del Corno M., Belardelli F., Gessani S. (2000). IFN-alfa and IL-18 exert opposite regulatory effects on the IL-12 receptor expression and IL-12 induced IFN-gamma production in mouse macrophages: novel pathways in the regulation of the inflammatory response of macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 68(5): 707-714.

307 Farchi G., Fidanza F., Giampaoli S., Mariotti S., Menotti A. (2000). Alcohol and survival in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *International journal of epidemiology*, 29: 667-671.

308 Farchi G. (2000). Gli indicatori di salute. *Akos*, 1-5.

309 Farina C., Gnecchi F., Luzzi I., Vailati F. (2000). Vibrio cholerae O2 as a cause of a skin lesion in a tourist returning from Tunisia. *Journal of travel medicine*, 7: 92-94.

310 Fattibene P., Aragno D., Onori S., Pressello M.C. (2000). Thermal induced EPR signals in tooth enamel. *Radiation measurements*, 32: 793-798.

311 Fattorini L., Baldassarri L., Li Y.J., Ammendolia M.G., Fan Y., Recchia S., Iona E., Orefici G. (2000). Virulence and drug susceptibility of Mycobacterium celatum. *Microbiology (New York)*, 146: 2733-2742.

312 Fattorini L., Orefici G. (2000). Diagnosi di laboratorio e infezioni da micobatteri: ruolo della batteriologia classica e nuove metodiche. In: *Tubercolosi. Epidemiologia diagnosi e terapia*. A cura di A. Cassone. Genova, Forum Service Editore (I manuali MD 35). p. 73-117.

313 Fausto A.M., Gambellini G., Taddei A.R., Maroli M., Mazzini M. (2000). Ultrastructure of the seminal vesicle of Phlebotomus perniciosus newstead (Diptera, Psychodidae). *Tissue and cell*, 32(3): 228-237.

314 Fava L., Bottoni P., Croce A., Funari E. (2000). Leaching properties of some degradation products of alachlor and metolachlor. *Chemosphere (Oxford)*, 41: 1503-1508.

315 Federici E., Palazzino G., Nicoletti M., Galeffi C. (2000). Antiplasmodial activity of the alkaloids of peschiera fuchsiaefolia. *Planta medica*, 66: 93-95.

316 Ferrantini M., Belardelli F. (2000). Gene therapy of cancer with interferon: lessons from tumor models and perspectives for clinical applications. In: *Seminars in cancer biology*. Academic Press. Vol. 10. p. 145-157.

317 Ferrari C., Mancini L., Sellitri C., Magnani T. (2000). La qualità delle acque nel territorio mantovano: la gestione sostenibile della risorsa idrica e i possibili interventi di risanamento. In: *La*

valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova. A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 59-96.

318 Ferrari C., Marsili G., Soggiu M.E. (2000). Valutazione e gestione dei rischi d'area. In: *Convegno nazionale "Valutazione e gestione del rischio negli insediamenti civili ed industriali".* Pisa, 24-26 ottobre 2000. A cura di M. Carcassi, M. Leonardi. p. 1-11.

319 Figà Talamanca I., Petrelli M.G., Tropeano R., Papa G., Boccia G. (2000). Fertility of male workers of the Italian mint. *Reproductive toxicology (Elmsford),* 14: 325-330.

320 Figà Talamanca I., Petrelli M.G. (2000). Reduction in male births among workers exposed to metal fumes. *Journal of epidemiology and community health (London),* 29: 381.

321 Filetici E., Anastasio M.P., Pourshaban M., Fantasia M. (2000). Genotypic and phenotypic characteristics of Yersinia spp. isolates from food and man. *Food microbiology,* 17: 261-267.

322 Fiore G.B., Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Barbaro V., Fumero R. (2000). Deriving a compact set of hydraulic parameters for heart valve prostheses characterisation from *in vitro* tests. In: *Atti "18. Congresso nazionale sulla trasmissione del calore".* Cernobbio, 28-30 giugno 2000. A cura di A. Niro, G. Dubini, F. Inzoli. p. 933-941.

323 Fiore L., Novello F., Fiore S., Donati V. (2000). Situazione della poliomelite in Italia. Sorveglianza attiva delle paralisi flaccide 1997-1999. *Scripta medica,* 3(3): 140-142.

324 Fiore L., Novello F., Simeoni P., Amato C., Buttinelli G., Fiore S., Vellucci L., Di Stefano D., Grandolfo M.E., Luzzi I., Gruppo di studio delle AFP. (2000). Epidemiologia delle paralisi flaccide acute in Italia: 1996-98. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità,* 12: 99-110.

325 Fiore M., Angelucci F., Alleva E., Branchi I., Probert L., Aloe L. (2000). Learning performances, brain NGF distribution and NPY levels in transgenic mice expressing TNF-alpha. *Behavioural brain research,* 112(1-2): 165-175.

326 Fiorentini C. (2000). Contributo dell'immunocitochimica in microscopia a fluorescenza allo studio della struttura e funzione del citoscheletro. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 39-42.

327 Fiumicino S., Martinelli S., Colussi C., Aquilina G., Leonetti C., Crescenzi M., Bignami M. (2000). Sensitivity to DNA cross-linking chemotherapeutic agents in mismatch repair-defective cells *in vitro* and in xenografts. *International journal of cancer,* 85: 590-596.

328 Fizzano M.R., Valvo L., Dupuis M.L., Mennella V., Cianfriglia M. (2000). LC determintion of indinavir in biological matrices with electrochemical detection. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,* 22: 307-314.

329 Floridia G., Gimelli G., Zuffardi O., Earnshaw W.C., Warburton P.E., Tyler-Smith C. (2000). A neocentromere in the DAZ region of the human Y chromosome. *Chromosoma,* 109: 318-327.

330 Floridia M., Massella M., Bucciardini R., Perucci C., Rossi L., Tomino C., Fragola V., Ricciardulli D., Galluzzo C.M., Giannini G., Pirillo M., Andreotti M., Mirra M., Vella S. (2000). Hospitalizations and costs of treatment for protease inhibitor-based regimens in patients with very advanced HIV-infection (CD4*Journal of HIV clinical trials,* 1(2): 9-16.

331 Floridia M., Tomino C., Bucciardini R., Ricciardulli D., Fragola V., Pirillo M., Amici R., Giannini G., Galluzzo C.M., Andreotti M., Seeber A.C., Ammassari A., Cingolani A., Lazzarin A., Scalise

G., Cargnel A., Suter F., Milazzo F., Pastore G., Moroni M., Ciammarughi R., Pini R., Carosi G., D'Amato C., Contu L., Concia E., Bonazzi L., Aiuti F., Vigevani M., Vella S. (2000). A randomized trial comparing the introduction of ritonavir or indinavir in 1251 neucloside-experienced patients with advanced HIV-infection. *AIDS research and human retroviruses*, **16**(17): 1809-1820.

332 Foni E., Ferrari M., De Marco M.A., Donatelli I., Barigazzi G. (2000). Use of the NSK cell line in diagnostic screening for influenza virus infection in swine and avian species. In: *Proceedings of the 5. International congress of the european society for veterinary virology*. Brescia, 27-30 agosto 2000. E. Brocchi, A. Lavazza (Eds). p. 309-310.

333 Formigari R., Santoro G., Guccione P., Giamberti A., Pasquini L., Grigioni M., Ballerini L. (2000). Treatment of pulmonary artery stenosis after arterial switch operation: stent implantation vs. ballon angioplasty. *Catheterization and cardiovascular interventions*, **50**: 207-211.

334 Forte L., Migliaccio G., Sanchez M., Migliaccio A.R., Passarelli A.M., Amadori S. (2000). Effects of cell banking manipulations on *ex vivo* amplification of umbilical cord blood. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(3): 333-342.

335 Fortini P., Pascucci B., Belisario F., Dogliotti E. (2000). DNA polymerase beta is required for efficient DNA strand break repair induced by methyl methanesulfonate but not by hydrogen peroxide. *Nucleic acids research*, **28**(16): 3040-3046.

336 Foster Kenneth R., Vecchia P., Moulder J.E. (2000). Effetti sulla salute dei telefoni mobili. *AEI. Automazione energia informazione*, **87**: 36-41.

337 Foster Kenneth R., Vecchia P., Repacholi M.H. (2000). Science and the precautionary principle. *Science (Washington)*, **288**: 979-981.

338 Frank C., Giammarioli A.M., Falzano L., Rufini S., Ceruti S., Camurri A., Malorni W., Abbracchio M.P., Fiorentini C. (2000). 2-chloro-adenosine induces a glutamate-dependent calcium response in C2C12 myotubes. *Biochemical and biophysical research communications*, **277**: 546-551.

339 Frank C., Sagratella S. (2000). Neuroprotective effects of allopregnenolone on hippocampal irreversible neurotoxicity *in vitro*. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, **24**(7): 1117-1126.

340 Frustagli G., Chistolini P., Macellari V., Mattucci D.A., Sargentini A., Valente U. (2000). Il programma nazionale di trapianto pediatrico. In: I trapianti di organo e la collaborazione nazionale in Italia. A cura di G. Benagiano, E.S. Curtoni, A. Sargentini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(2): 197-208.

341 Fry N.K., Bangsborg J.M., Bernander S., Etienne J., Forsblom B., Gaia V., Hasenberger P., Lindsay D., Papoutsi A., Pelaz C., Struelens M., Uldum S.A., Visca P., Harrison T.G. (2000). Assessment of intercentre reproducibility and epidemiological concordance of Legionella pneumophila serogroup 1 genotyping by amplified fragment length polymorphism analysis. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, **19**: 773-780.

342 Funari E., Cavalieri M., Ade P., Barone R., Garibaldi F., Pomati F., Rossetti C., Sanangelantoni A.M., Sechi N., Tartari G., Ventura S. (2000). Il problema ambientale e sanitario delle fioriture di cianobatteri nelle acque superficiali in riferimento alla situazione italiana. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, **12**: 381-400.

343 Funari E., Lopez A. (2000). L'acido peracetico nella disinfezione dei reflui urbani. *Acqua aria*, **7**: 73-81.

344 Furlong C.E., Li W-F, Richter R.J., Shih D.M., Lusis A., Alleva E., Costa L.G. (2000). Genetic and temporal determinants of pesticide sensitivity: role of paraoxonase (PON1). *Neurotoxicology*, 21(1-2): 91-100.

345 Gabbianelli M., Testa U., Massa A., Pelosi E., Sposi N.M., Riccioni R., Lucchetti L., Peschle C. (2000). Hemoglobin switching in unicellular erythroid culture of sibling erythroid burst-forming units: kit ligand induces a dose-dependent fetal hemoglobin reactivation potentiated by sodium butyrate. *Blood*, 95(11): 3555-3561.

346 Gaeta G.B., Maisto A., Di Caprio D., Scalone A., Pasquale G., Felaco F., Galante D., Gradoni L. (2000). Efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent adult patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 32: 675-677.

347 Gaeta G.B., Stroffolini T., Chiaramonte M., Ascione T., Stornaiuolo G., Lobello S., Sagnelli E., Brunetto M.R., Rizzetto M. (2000). Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology (Baltimore)*, 32(4): 824-827.

348 Gagliardi L., De Orsi D., Manna F., Tonelli D. (2000). HPLC determination of clobetasol propionate in cosmetic products. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, 23(3): 355-362.

349 Gagliardi L., De Orsi D., Porrà R. (2000). Le sostanze dell'allegato II della legge 713/86: un approccio alla loro ricerca. In: *Convegno "Metodologie analitiche nel settore cosmetico"*. Siena, 7 luglio 2000. p. 69-81.

350 Gagliardi M.C., Sallusto F., Marinaro M., Langenkamp A., Lanzavecchia A., De Magistris M.T. (2000). Cholera toxin induces maturation of human dendritic cells and licences them for Th2 priming. *European journal of immunology*, 30: 2394-2403.

351 Galati R., Crebelli R., Zijno A., Conti L., Falasca G., Verdina A. (2000). The effect of humoral immunity against adducted benzo(a) pyrene on DNA damage elicited by acute carcinogen exposure in Swiss mice. *In vivo*, 14: 747-752.

352 Galeffi C. (2000). Prevenzione e cura di malattie nei paesi in via di sviluppo. In: *Malattie rare e farmaci orfani*. A cura di G. Viccaro. Edizioni ETS. p. 322-333.

353 Gallo P., Camoni L., Luzi A.M. (2000). Dalle help-line ai siti internet di informazione sanitaria sull'ifezione da HIV e sull'AIDS. *Alogon*, 48: 16-18.

354 Gandini L., Menditto A., Chiodo F., Lenzi A. (2000). Italian pilot study for an external quality control scheme in semen analysis and antisperm antibodies detection. *International journal of andrology*, 23: 1-3.

355 Garibaldi F. (2000). The GDH sum rule and the spin structure of 3HE and the neutron using nearly real photons. In: *Proceedings of the symposium on "The gerasimov-drell-hearn sum rule and the nucleon spin structure in the resonance region (GDH 2000)*. Mainz, June 14-17, 2000. D. Drechsel, L. Tiator (Eds). Singapore, World Scientific. p. 307-315.

356 Gasparics T., Garcinuno Martinez R.M., Caroli S., Zaray G. (2000). Determination of trace elements in Antarctic krill samples by inductively coupled atomic emission and graphite furnace atomic absorption spectometry. *Microchemical journal*, 67: 279-284.

357 Gatta G., Capocaccia R., Coleman M.P., Gloeckler Ries L.A., Hakulinen T., Micheli A., Sant M., Verdecchia A., Berrino F. (2000). Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer*, 89(4): 893-900.

358 Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M.J., Coebergh J.W.W., Damhuis R.A.M., Faivre J., Martinez-Garcia C., Pawlega J., Ponz de Leon M., Pottier D., Raverdy N., Williams E.M.I., Berrino F. (2000). Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EUROCARE high resolution study. *Gut*, 47: 533-538.

359 Gatti G., Viganò A., Sala N., Vella S., Bassetti M., Bassetti D., Principi N. (2000). Indinavir pharmacokinetics and parmacodynamics in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(3): 752-755.

360 Gattuso A., Gianfranceschi M., Sessa R., Taggi F., Pourshaban M., Aureli P. (2000). *In vivo* and *in vitro* assessment of the virulence of Listeria monocytogenes strains. *Microbiologica (Bologna)*, 23: 289-295.

361 Gaudi S., Zoraqi G.K., Falbo V., Taruscio D. (2000). Orologi biologici circadiani: meccanismi molecolari autorigeneranti che mantengono il ritmo. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(1): 99-109.

362 Gazzani F., Fadda A., Torre M., Macellari V. (2000). Ward: a pneumatic system for body weight relief in gait rehabilitation. *IEEE transactions on rehabilitation engineering*, 8(4): 506-513.

363 Gerosa A., Ietri E., Belli S., Grignoli M., Comba P. (2000). Alto rischio di morte per mesotelioma pluerico in un'officina grandi riparazioni delle Ferrovie dello Stato. *Epidemiologia e prevenzione*, 24(3): 117-119.

364 Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Delsignore R., Baroni M.C., Laviola G., Macchia T., Brambilla F. (2000). Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. *Psychiatry research*, 96: 221-234.

365 Gessani S., Fantuzzi L., Puddu P., Belardelli F. (2000). Purification of macrophages. In: *Macrophages. Pratical approach*. D. Paulnock (Ed.). Oxford, p. 31-60.

366 *Gestione intraospedaliera del personale HBsAG o anti-HCV positivo. Consensus conference*. (2000). A cura di Mele A., Ippolito G., Craxi A. Roma, 28-29 ottobre 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 72). 30 p.

367 Ghirardini A., Pugliese O., Quintieri F. (2000). Donazioni, prelievi e trapianti in Italia, anni 1994-98. In: I trapianti di organo e la collaborazione nazionale in Italia. A cura di G. Benagiano, E.S. Curtoni, A. Sargentini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(2): 141-149.

368 Giacomini E., Chersi A., Giordani L., Luzzati A.L. (2000). Possible role of the plasminogen receptor as a site of interaction of the Human Immunodeficiency Virus p24 immunosuppressive heptapeptide Ch7 with the host immune system. *Scandinavian journal of immunology*, 51: 164-167.

369 Giacomozzi C., Maccioni G., Macellari V., Panella A., Paolizzi M., Cesinaro S. (2000). Measurement system for the in-vivo static characterisation of the foot-ankle complex. In: *Chronic ankle instability. Manuscripts of the International ankle symposium*. R Schmidt, S. Benesch, K. Lipke (Eds.). Libri Verlag. p. 57-65.

370 Giacomozzi C., Macellari V., Bernarducci R., Caselli A., Uccioli L. (2000). Use of a piezo-dynamometric platform to analyse the foot loading pattern in diabetic patients with peripheral

neuropathy. In: *Electrophysiology and kinesiology*. Sapporo, June 25-28, 2000. Y. Mano, M. Okada (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 277-281.

371 Giacomozzi C., Macellari V., Leardini A., Benedetti M. (2000). Integrated pressure-force-kinematics measuring system for the characterisation of plantar foot loading during locomotion. *Medical and biological engineering and computing*, **38**: 156-163.

372 Giaimo G., Mancioppi S., Parisi A., Rogani A. (2000). Prima esercitazione del piano nazionale per le emergenze nucleari. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 123-130.

373 Giampaoli S., Panico S., Meli P., Conti S., Lo Noce C., Pilotto L., Vanuzzo D., Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. (2000). Fattori di rischio cardiovascolare nella donna in menopausa. *Italian heart journal*, **1**(9): 1180-1187.

374 Giampaoli S. (2000). Epidemiology of major age-related diseases in women compared to men. *Age and ageing*, **12**(2): 93-105.

375 Giampaoli S. (2000). Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari. *Akos*, 1-4.

376 Gigantesco A., Morosini P. (2000). Che cosa è il Valgraf. *Pro terza età*, **14**: 12-18.

377 Gigli A., Mariotto A., Corazziari I., Capocaccia R. (2000). Estimating the variance of chronic disease prevalence. *Quaderni IAC*, **24**: 1-18.

378 Gigli A., Verdecchia A. (2000). Uncertainty of AIDS incubation time and its effects on back-calculation estimates. *Statistics in medicine*, **19**: 175-189.

379 Ginanni Corradini S., Elisei W., Giovannelli L., Ripani C., Della Guardia P., Corsi A., Cantafora A., Capocaccia L., Ziparo V., Stipa V., Chirletti P., Caronna R., Lomanto D., Attili A.F. (2000). Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology (New York)*, **118**: 912-920.

380 Giordani L., Giacomini E., Quaranta M.G., Viora M. (2000). HIV-1 Nef protein inhibits the *in vitro* induction of a specific antibody response to Candida albicans by an early up-regulation of IL-15 production. *Clinical and experimental immunology*, **122**: 358-363.

381 *Giornata di studio. Epatite A trasmessa con gli alimenti*. (2000). A cura di L. Croci, D. De Medici. Roma, 18 maggio 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/2). 53 p.

382 Giovanazzi A., Malesani F., Mariutti G.F. (2000). Indagini ambientali ed analisi dell'organizzazione sanitaria nelle strutture di cosmesi. In: *Atti del convegno "Rischio ultravioletto. Esposizione al sole, usi terapeutici e cosmetici, attività industriali"*. Cavalese, 25-26 marzo 1999. A cura di A. Giovanazzi. Trento, Giunta della Provincia Autonoma di Trento. p. 133-138.

383 Giovannini C., Sanchez M., Straface E., Scazzocchio B., Silano M., De Vincenzi M. (2000). Induction of apoptosis in Caco-2 cells by wheat gliadin peptides. *Toxicology (Amsterdam)*, **145**: 63-71.

384 Giuliani A., Benigni R., Sirabella P., Zbilut J.P., Colosimo A. (2000). Nonlinear methods in the analysis of protein sequences: a case study in rubredoxins. *Biophysical journal*, **78**: 136-148.

385 Giuliani A., Sirabella P., Benigni R., Colosimo A. (2000). Mapping protein sequence spaces by recurrence quantification analysis: a case study on chimeric structures. *Protein engineering,* 13(10): 671-678.

386 Giuliani M., Rezza G., Cozzi Lepri A., Di Carlo A., Maini A., Crescimbeni E., Palamara G., Prignani E., Caprilli F. (2000). Risk factors for HTLV-I and II in persons attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sexually transmitted diseases*, 27(2): 87-92.

387 Giuliani M. (2000). La legislazione in Europa e in Italia per il controllo delle malattie sessualmente trasmesse. In: La sorveglianza e il controllo delle malattie sessualmente trasmesse. A cura di M. Giuliani, B. Suligoi. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 409-415.

388 Giustini M., Crenca A., Pitidis A., Balducci G., Taggi F., Gruppo Casco2000. (2000). La valutazione dell'impatto della legge 472/99: alcuni risultati del progetto Casco2000. In: *56. Conferenza del traffico e della circolazione "Mobilità sicurezza ambiente. L'ora della scelte"*. Riva del Garda, 18-21 ottobre 2000. p. 362-379.

389 Giustini M., Crenca A., Taggi F. (2000). Recenti risultati del progetto Casco2000. *Il Centauro,* 6(53): 37-39.

390 Giustini M., Taggi F., Pitidis A. (2000). Cinture e sicurezza stradale. *Il Centauro,* 6(50): 12-14.

391 Giustini M., Taggi F. (2000). Considerazioni statistico epidemiologiche sull'efficacia dei seggiolini per i bambini. *Il Centauro,* 6(48): 16-17.

392 Gomez M.J., Maras B., Barca A., La Valle R., Barra D., Cassone A. (2000). Biochemical and immunological characterization of MP65, a major mannoprotein antigen of the opportunistic human pathogen Candida albicans. *Infection and immunity,* 68(2): 694-701.

393 Goracci G., Andreasi Bassi M., Bedini R., Ioppolo P., Fraschetti G. (2000). Resine composite a basso modulo di elasticità. Studio *in vitro. Dental cadmos,* 68(4): 57-65.

394 GRAAL Collaboration. (2000). Precise measurement of sigma beam asymmetry for positive pion photoproduction on the proton from 550 to 1100 Me V. *Physics letters. Section B,* 475: 372-377.

395 Gradoni L., Gramiccia M. (2000). Leishmaniosis. In: *Manual of standards for diagnostic tests and vaccines.* Office International des Epizooties. p. 803-812.

396 Gradoni L. (2000). Leishmaniasis. In: *Conn's current therapy 2000: latest approved methods of treatment for the practicing physician.* R. E. Rakel (Ed.). Philadelphia, W.B. Saunders Company. p. 88-90.

397 Granata F., Iorio E., Carpinelli G., Giannini M., Podo F. (2000). Phosphocholine and phosphoethanolamine during chick embryo myogenesis: a 31P-NMR study. *Biochimica et biophysica acta, L. Lipids and lipid metabolism,* 1483: 334-342.

398 Grandolfo G. (2000). Attività normativa a livello internazionale per le esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 301-305.

399 Grandolfo M., Mariutti G.F. (2000). Proposta per un progetto nazionale di prevenzione dei rischi da radiazione ultravioletta. In: *Atti del convegno "Rischio ultravioletto. Esposizione al sole, usi terapeutici e cosmetici, attività industriali"*. Cavalese, 25-26 marzo 1999. A cura di A. Giovanazzi. Trento, Giunta della Provincia Autonoma di Trento. p. 195-203.

400 Grandolfo M., Mazzei F., Viti V. (2000). L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità in materia di controlli di qualità, nell'ambito della riduzione della dose al paziente nell'esposizione a radiazioni ionizzanti. In: *Giornata di studio sul tema "Prospettive per i sistemi di imaging radiografico a bassa dose in applicazioni medicali"*. Bari, 6 giugno 2000. p. 83-90.

401 Grandolfo M., Vecchia P. (2000). Effetti biologi e sanitari dei campi elettromagnetici e scelte normative. *GA. Gazzetta ambiente*, 2-3: 224-237.

402 Grandolfo M. (2000). Biological and physical bases of ICNIRP exposure limits for radiofrequency (RF) fields. In: *11. International congress of radiation research*. Dublin, July 18-23, 1999. M. Moriarty, C. Mothersill, C. Seymour, M. Edington, J.F. Ward, R.J.M. Fry (Eds). International association for radiation research. p. 227-231.

403 Grandolfo M. (2000). IRPA-10 e le radiazioni non ionizzanti. *Bollettino AIRP*, 27(154-155): 27-28.

404 Grandolfo M. (2000). Il telefonino fa male alla salute. *Castoro news*, 6: 6-8.

405 Greco D., Farchi G., Scafato E. (2000). "Lezioni di piano: obiettivi di salute". Sintesi delle conclusioni raggiunte nel Convegno. *Politiche sanitarie*, 1(3): 161-162.

406 Greco D., Panei P. (2000). Pertosse. *Enciclopedia Medica Italiana*, Agg. II(Tomo III): 4407-4415.

407 Greco D. (2000). Uno e centomila. *Ricerca Roche*, 28: 85-87.

408 Greco D. (2000). Influenza. *L'universo del corpo*, 4: 65-70.

409 Grelli S., Campagna F., Lichtner M., Ricci G., Vella S., Vullo V., Montella F., Di Fabio S., Favalli C., Mastino A., Macchi B. (2000). Spontaneous and anti-Fas-induced apoptosis in lymphocytes from HIV-infected patients undergoing highly active anti-retroviral therapy. *AIDS (London)*, 14: 939-949.

410 Grigioni M., Amodeo A., Daniele C., D'Avenio G., Formigari R., Di Donato R., Barbaro V. (2000). *In vitro* quantitative study of the total cavopulmonary connenction. In: *Proceedings of 22. Annual international conference of the IEEE Engineering in medicine and biology society*. Chicago, July 23-28, 2000 (CD-Rom).

411 Grigioni M., Amodeo A., Daniele C., D'Avenio G., Formigari R., Di Donato R. (2000). Particle image velocimetry analysis of the fow field in the totall cavopulmonary connection. *Artificial organs*, 24(12): 946-952.

412 Grigioni M., Carotti D., Daniele C., D'Avenio G., Morbiducci U., Iannace E., Albanese S.B., Costa D., Formigari R., Ferretti E., Di Donato R. (2000). Extracorporeal circulation in ewÈs foetus: towards a reliable foetal cardiac surgery protocol. A comparison of two cases. *International journal of artificial organs*, 23(3): 189-198.

413 Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Barbaro V. (2000). Laser Doppler anemometry study of bidimensional flows downstream of three 19-mm bileaflet valves in the mitral position, under kinematic similarity. *Annals of biomedical engineering*, 28: 194-203.

414 Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Barbaro V. (2000). On the monodimensional approach to the estimation of the highest Reynolds shear stress in a turbulent flow. *Journal of biomechanics*, 33: 701-708.

415 Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Barbaro V. (2000). Hemodynamic performance of small-size bileaflet valves: pressure drop and laser doppler anemometry study comparison of three prostheses. *Artificial organs*, 24(12): 959-965.

416 Grigioni M., Daniele C., D'Avenio G., Formigari R., Ballerini L., Barbaro V. (2000). Application of Doppler ultrasound to the study of intimal hyperplasia development. In: *Proceedings of the 22. Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society.* Chicago, July 23-28, 2000 (CD-Rom).

417 Grigioni M., Daniele C., Morbiducci U., Di Benedetto G., D'Avenio G. (2000). A parametric model of cannula to investigate hemolysis by using CFD. In: *Proceedings of the 22. Annual International conference of the IEEE Engineering in medicine and biology society.* Chicago, July 23-28, 2000 (CD-Rom).

418 Grignani F., Valtieri M., Gabbianelli M., Gelmetti V., Botta R., Luchetti L., Masella B., Morsilli O., Pelosi E., Samoggia P., Pelicci P.G., Peschle C. (2000). PML-RARalpha fusion protein expression in normal human hematopoietic progenitors dictates myeloid commitment and the promyelocytic phenotype. *Blood*, 96(4): 1531-1537.

419 Groep D.L., van Batenburg M.F., Bauer T., Blok H., Boersma D.J., Cisbani E., De Leo R., Frullani S., Garibaldi F., Glockle W., Gloak J., Heimberg P., Hesselink W., Iodice M., Ireland D.G., Jans E., Kamada H., Lapikas L., Lolos G., Onderwater C.J.G., Perrino R., Scott A., Starink R., Steenbakkers M., Urciuoli G.M., De Vries H., Weinstein L.B., Witala J. (2000). Investigation of the exclusive 3He(e,È pp)n reaction. *Physical review. C, Nuclear physics*, 63: 1-13.

420 Gruppo coordinamento SPES. (2000). Avviata la rete di sorveglianza SPES: i dati del primo trimestre 2000. *Vaccinazione 2000*, 12(68): 1-3.

421 Gruppo di lavoro FLU-ISS. (2000). *FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/21). 75 p.

422 Gruppo FLU-ISS. (2000). FLU-ISS: il sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza. *Vaccinazione 2000*, 64: 3-4.

423 Gruppo nazionale progres. (2000). Le strutture residenziali psichiatriche. *Salute e territorio*, 121: 183-187.

424 Guadagnino E., Gambaro M., Gramiccioni L., Denaro M., Feliciani R., Baldini M., Stacchini P., Giovannangeli S., Carelli G., Castellino N., Vincieri F. (2000). Estimation of lead intake from crystalware under conditions of consumer use. *Food additives and contaminants*, 17(3): 205-218.

425 Guidoni L., Benagiano G. (2000). L'insegnamento dell'etica medica e della bioetica per i futuri ricercatori e per i componenti dei Comitati Etici. Atti del Convegno "Storia della medicina e storia dell'etica medica verso il terzo millennio". Roma, 29-30 maggio 1999. In: *Storia della medicina e storia dell'etica medica verso il terzo millennio.* A cura di E. Sgreccia. Catanzaro, Rubbettino Editore. p. 213-221.

426 Guzzi F., Celano E., Levi G., Parenti M. (2000). Interaction between HIV-1 NEF and G proteins in transfected COS-7 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 270: 570-575.

427 HERMES Collaboration. (2000). The Q2-dependence of the generalised Gerasimov-Drell-Hearn integral for the proton. *Physics letters. Section B*, 494: 1-8.

428 HERMES Collaboration. (2000). Measurement of the spin asymmetry in the photoproduction of pairs of high-pt hadrons at HERMES. *Physical review letters*, **84**(12): 2584-2588.

429 HERMES Collaboration. (2000). Evidence for a single-spin azimuthal asymmetry in semi-inclusive pion electroproduction. *Physical review letters*, **84**(18): 4047-4051.

430 HERMES Collaboration. (2000). Nuclear effects on R =sigmaL / sigmaT in deep-inelastic scattering. *Physics letters. Section B*, 475: 386-394.

431 HERMES Collaboration. (2000). Measurement of angular distribution and R = sigma L / sigma T in diffractive electroproduction of p0 mesons (published online). *The European physical journal C.*

432 Hirsch M.S., Brun-Vézinet F., D'Aquila R.T., Hammer S.M., Johnson V.A., Kuritzkes D.R., Loveday C., Mellors J.W., Clotet B., Conway B., Demeter L.M., Vella S., Jacobsen D.M., Richman D.D. (2000). Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection. Recommendations of an International AIDS society-USA Panel. *JAMA, the journal of the American medical association*, **283**(18): 2417-2426.

433 Houterman S., Verschuren W.M.M., Giampaoli S., Nissinen A., Feskens E.J.M., Menotti A., Kromhout D. (2000). Total but not high-density lipoprotein cholesterol is consistently associated with coronary heart disease mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Epidemiology (Cambridge)*, **11**: 327-332.

434 I trapianti di organo e la collaborazione nazionale in Italia. (2000). A cura di G. Benagiano, E.S. Curtoni, A. Sargentini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(2): 139-260.

435 Indovina P.L., Chiacchiararelli L., Mazzei F., De Ferrari F., Tamburrini O. (2000). Controlli di qualità. In: *Radiologia forense*. A cura di C. Buccelli, F. De Ferrari, F. Smaltino, O. Tamburrini. Milano, Mediserve. p. 203-227.

436 *International workshop. Gene therapy early phase clinical trials: regulation, safety issues and suitability of preclinical animal models. Abstract book.* (2000). M.C. Galli (Ed.). Roma, 24-25 febbraio 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 65). 26 p.

437 Ippolito G., Rezza G., Girardi E., Malkovsky M., Cairns S. (2000). HIV infections: the global epidemiology and goals for vaccine research. *Molecolar medicine*, **6**(2): 69-85.

438 Iriso R., Accorsi S., Akena S., Amone J., Fabiani M., Ferrarese N., Lukwiya M., Rosolen T., Declich S. (2000). "Killer" canines: the morbidity and mortality of ebino in northern Uganda. *Tropical medicine and international health*, **5**(10): 706-710.

439 Italian NFP working group. (2000). Italy. In: *HIV/AIDS care and support for migrant and ethnic minority communities in Europe. AIDS & mobillity (Febrary 2000).* K. Clarke, G. Broring (Eds). p. 93-110.

440 Jacomini C., Nappi P., Sbrilli G., Mancini L. (2000). *Indicatori e indici ecotossicologici e biologici applicati al suolo.* ANPA.

441 Karen C., Wirz M., Gentili G. (2000). Do intravenous immunoglobulin products manufactured from plasma collected in Italy place immunocompromised patients at risk of contracting human herpesvirus 8? *Transfusion (Philadelphia)*, **40**: 258-259.

442 Knijn A., Casieri C., Carpinelli G., Testa C., Podo F., De Luca F. (2000). Double-resonance J-edited 1H-NMR detection of [6-13C]-D-2-deoxyglucose uptake in glioma cells. *NMR in biomedicine*, **13**: 124-128.

443 Kon E., Muraglia A., Corsi A., Bianco P., Marcacci M., Martin I., Boyde A., Ruspantini I., Chistolini P., Rocca M., Giardino R., Cancedda R., Quarto R. (2000). Autologus bone marrow stromal cells loaded onto porous hydroxyapatite ceramic accelerate bone repair in critical size defects of sheep long bones. *Journal of biomedical materials research*, 49: 328-337.

444 Kondili L.A., Taliani G., Tosti M.E., De Bac C., Pasquazzi C., Mele A. (2000). Methodological issues in papers on IFN therapy: time for reappraisal. *Journal of viral hepatitis*, 7: 184-195.

445 Kreidl P., Hladik W., Schoech J., Ronveaux O. (2000). Potential susceptible individuals to poliomyelitis in Austria. *European journal of epidemiology*, 16: 519-520.

446 *La letteratura grigia: politica e pratica. 3. Convegno nazionale. Atti.* (2000). A cura di V. Alberani, P. De Castro. Roma, 25-26 novembre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISTISAN Congressi 67). 167 p.

447 *La qualità dalla parte del cittadino.* (2000). A cura di S. Caciolli, R. Guerra, D. Guerrera. Roma, 26-28 aprile 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 00/1). 53 p.

448 La Rocca C., Rodriguez F., Conti L., Crebelli R., Crochi B., Ferri F., Iacovella N., Turrio Baldassarri L., Ziemacki G., di Domenico A. (2000). Microcontaminanti tossici nel sistema lagunare veneziano. In: *La ricerca scientifica per Venezia. Il progetto sistema lagunare veneziano.* Vol. 2. p. 415-442.

449 La Rosa G., Pozio E. (2000). Molecular investigation of African isolates of Trichinella reveals genetic polymorphism in Trichinella nelsoni. *International journal for parasitology*, 30: 663-667.

450 La sorveglianza e il controllo delle malattie sessualmente trasmesse. (2000). A cura di M. Giuliani, B. Suligoi. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 391-450.

451 La Valle R., Sandini S., Gomez M.J., Mondello F., Romagnoli G., Nisini R., Cassone A. (2000). Generation of a recombinant 65-kilodalton mannoprotein, a major antigen target of cell-mediated immune response to Candida albicans. *Infection and immunity*, 68(12): 6777-6784.

452 *La valutazione del rischio d'area.* (2000). A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli Editore. 299 p.

453 Lagorio S., Forastiere F., Lipsett M., Menichini E. (2000). Inquinamento atmosferico da traffico e rischio di tumori. In: Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico urbano. A cura di S. Lagorio, P. Comba. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(3): 311-329.

454 Latella L., Sacchi A., Crescenzi M. (2000). Long-term fate of terminally differentiated skeletal muscle cells following E1A-initiated cell cycle reactivation. *Cell death and differentiation*, 7: 145-154.

455 Launer L., Oudkerk M., Nilsson L.G., Alperovitch A., Berger K., Breteler M.M.B., Fuhrer R., Giampaoli S., Nissinen A., Pajak A., Sans S., Schmidt R., Hofman A. (2000). CASCADE: a European collaborative study on vascular determinants of brain lesions. *Neuroepidemiology*, 19: 113-120.

456 Lauriola P., Tosatti F., Schiavi A., Fiandri M., Frank G., Michelacci M., Zoli M.A., Castellini P., Pelosi S., Verderio P., Duca P.G., Morosini P. (2000). Confidential enquiry into avoidable vehicle accident deaths in the province of Modena, Italy. *European journal of epidemiology*, 16: 67-74.

457 Laviola G., Adriani W., Terranova M.L., Gerra G. (2000). Fattori psicobiologici di rischio e vulnerabilità agli psicostimolanti in soggetti adolescenti e modelli animali. In: Recenti progressi in

medicina delle tossicodipendenze. A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(1): 47-62.

458 *Le alghe tossiche marine e d'acqua dolce: impatto sanitario e strategie di controllo.* (2000). A cura di M. Bruno. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/31). 94 p.

459 *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* (2000). A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. 200 p.

460 Leclercq C., Molinaro M.G., Piccinelli R., Baldini M., Arcella D., Stacchini P. (2000). Dietary intake exposure to sulphites in Italy-analytical determination of sulphite-containing foods and their combination into standard meals for adults and children. *Food additives and contaminants*, 17(12): 979-989.

461 Leger N., Depaquit J., Ferté H., Rioux J.A., Gantier J.C., Gramiccia M., Ludovisi A., Michaelides A., Christophi N., Economides P. (2000). Les Phlébotomes (Diptera-Psychodidae) de l'ile de Chypre II - Presence de Leishmania (Leishmania) infantum Nicolle, 1908 (Zymodeme MON 1) chez Phlebotomus (Larroussius) Tobbi Adler et Theodor, 1930. *Parasite (Paris)*, 7: 143-146.

462 *Liquami di origine domestica: rischio sanitario e metodologie analitiche.* (2000). A cura di F.A. Aulicino, L. Volterra. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/17). 106 p.

463 Lorenzini P., Pestalozza S., Fortuna S., Morelli L., Volpe M.T., Meneguz A. (2000). Metabotropic glutamate receptors and brain ischemia: differential effects on phospoinositide turnover in young and aged rats. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 453-457.

464 Losasso C., Di Tommaso F., Sgambato A., Ardito R., Cittadini A., Giardina B., Petrucci T.C., Brancaccio A. (2000). Anomalous dystroglycan in carcinoma cell lines. *FEBS letters*, 484: 194-198.

465 Lozupone F., Luciani F., Venditti M., Rivoltini L., Pupa S., Parmiani G., Belardelli F., Fais S. (2000). Murine granulocytes control human tumor growth in scid mice. *International journal of cancer*, 87: 569-573.

466 Lucangeli C., Morabito S., Caprioli A., Achene L., Busani L., Mazzolini E., Fabris A., Macrì A. (2000). Molecular fingerprinting of strains of Yersinia ruckeri serovar O1 and Photobacterium damsela subsp. piscicida isolated in Italy. *Veterinary microbiology (Amsterdam)*, 76: 273-281.

467 Luzi A.M., Colucci A., Gruppo di lavoro del NFP italiano. (2000). Immigrazione e salute: l'esperienza del National Focal Point italiano nell'ambito del progetto europeo AIDS & mobility. In: *Atti "6. Consensus conference sulle migrazioni" e "4. Congresso nazionale SIMI"*. Palermo, 25-28 maggio 2000. p. 38-43.

468 Luzzi I. (2000). Aspetti epidemiologici. *Bollettino di microbiologia e indagini di laboratorio*, 6(2): 7-10.

469 Lyckman A.W., Moya K.L., Confaloni A.M., Jhaveri S. (2000). Early postnatal expression of L1 by retinal fibers in the optic tract and synaptic targets of the syrian hamster. *Journal of comparative neurology (Philadelphia)*, 423: 40-51.

470 Macchia T., Giannotti C.F. (2000). *Conoscere il cambiamento. Progetto nazionale droghe sintetiche.*

471 Macchia T. (2000). Il coordinamento degli interventi sulle nuove deroghe: il lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Atti del convegno nazionale sulle "Nuove deroghe". Strategie a confronto. Firenze, 22 settembre 2000. *Bollettino S.I.R.T.*, 2: 59-62.

472 Macellari V., Giordano A. (2000). Integrazione tra scale di valutazione e dispositivi di misura. *Fisioterapista (Milano)*, 6(6): 45-53.

473 Magara F., Ricceri L., Wolfer D., Lipp H.P. (2000). The acallosal mouse strain I/LnJ: a puntative model of ADHD? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24: 45-50.

474 Maio G., D'Argenio P., Stroffolini T., Bozza A., Sacco L., Tosti M.E., Intorcia M., Fossi E., D'Alessio G., Kondili L.A., Rapicetta M., Mele A., Collaborating group. (2000). Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *Journal of hepatology*, 33: 116-120.

475 Malchiodi Albedi F., Paradisi S. (2000). Tecniche citochimiche in microscopia ottica in campo chiaro. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 33-38.

476 Malorni W., Straface E., Pagano G., Monti D., Zatterale A., Del Principe D., Deeva I., Franceschi C., Masella R., Korkina L.G. (2000). Cytoskeleton alterations of erythrocytes from patients with Fanconi's anemia. *FEBS letters*, 468: 125-128.

477 Mancini L., Spaggiari R. (2000). Gli indici biotici nei paesi dell'Unione Europea. Elementi comuni e differenze tra quattro indici biologici: IBE, BBI, BMWP', RIVPACS. *Biologia ambientale*, 14(2): 77-80.

478 Mansi A., Frusteri L., Maroli M., Salerno A., Marcelloni A.M., Muzi A., Accattoli M.P., Abbritti G. (2000). A study on house-dust mite infestation in temporary prefabricated homes after a recent earthquake in central Italy. In: *Proceedings of healthy buildings 2000 "Exposure, human responses and building investigations"*. Espoo, August 6-10, 2000. O. Seppanen, J. Sateri (Eds). Helsinki, SIY Indoor Air Information Oy. Vol. 1. p. 325-330.

479 *Mappa delle strutture trasfusionali esistenti sul territorio nazionale (aggiornamento 2000)*. (2000). A cura di V. Piccinini, M.G. Paolizzi, P. Tortora, M. Orlando. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento 14). 42 p.

480 Marcon F., Boei J.J.W.A., Natarajan A.T. (2000). Recombination between homologous chromosomes does not play a dominant role in the formation of radiation-induced chromosomal aberrations. *International journal of radiation biology*, 76(10): 1343-1348.

481 Marconi A., Cattani G., Stacchini G., Ziemacki G., Menichini E. (2000). Indagini sulle concentrazioni di materiale particellare aerodisperso (PM10 e PM2,5) a Roma negli anni 90. In: *Convegno nazionale "Traffico e ambiente"*. Trento, 21-25 febbraio 2000. p. 735-742.

482 Marconi A., Chiaramonte C., Castellet y Ballara G., Cacchioli E. (2000). Considerazioni statistiche relative allo sviluppo del metodo per la determinazione del diametro medio pesato sulla lunghezza di materiali costituiti da fibre vetrose artificiali. In: *Symposia "I congressi della fondazione Maugeri"*. Vol. 4. p. 185-190.

483 Marconi A., Menichini E., Ziemacki G., Cattani G., Stacchini G. (2000). Misure di materiale particellare PM10 e PM2,5 nell'atmosfera di Roma. In: Effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico urbano. A cura di S. Lagorio, P. Comba. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(3): 285-289.

484 Marconi A., Minoia C. (2000). Polveri in ambiente di lavoro: definizioni, convenzioni per il campionamento ed aspetti applicativi. In: *Seminari di medicina ambientale Luigi Pettinati. Atti.* Torino, 13 giugno 2000. Vol. 6. p. 35-46.

485 Marconi A., Ziemacki G., Cattani G., Stacchini G. (2000). Correlation between indoor and outdoor concentrations of thoracic and respirable particulate matter. In: *Proceedings of healthy buildings 2000 "Exposure, human responses and building investigations"*. Espoo, August 6-10, 2000. O. Seppanen, J. Sateri (Eds). Helsinki, SIY Indoor Air Information Oy. Vol. 1. p. 531-536.

486 Marconi A. (2000). L'evoluzione dei sistemi di monitoraggio ai fini della valutazione dell'esposizione nel caso delle polveri e delle fibre aerodisperse. In: *Symposia "I congressi della fondazione Maugeri"*. Vol. 2. p. 24-36.

487 Mari A., Maroli M. (2000). Gli acari: quegli animaletti brutti e cattivi. *Grande Enciclopedia Medica*, 79-89.

488 Marinelli S., Gatta F., Sagratella S. (2000). Effects of GYKI 52466 and some 2, 3-benzodiazepine derivatives on hippocampal *in vitro* basal neuronal excitability and 4-aminopyridine epileptic activity. *European journal of pharmacology*, 391: 75-80.

489 Mariotto A., Verdecchia A. (2000). Using AIDS mortality data to reconstruct HIV/AIDS epidemics. *Statistics in medicine*, 19: 161-174.

490 Mariutti G.F., Giovanazzi A. (2000). Livelli di esposizione in alcuni ambienti di lavoro e in alcuni centri di abbronzatura artificiale della pelle nella provincia di Trento. In: *Atti del convegno "Rischio ultravioletto. Esposizione al sole, usi terapeutici e cosmetici, attività industriali"*. Cavalese, 25-26 marzo 1999. A cura di A. Giovanazzi. Trento, Giunta della Provincia Autonoma di Trento. p. 107-115.

491 Mariutti G.F., Polichetti A., Vecchia P. (2000). Campi elettromagnetici. Rischi sanitari e misure di protezione. *Tuttonormel*, 6: 3-9.

492 Mariutti G.F. (2000). Esposizione alla radiazione ultravioletta: effetti biologici, rischio e criteri di protezione. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 129-136.

493 Mariutti G.F. (2000). Radiazione ultravioletta: esposizione, effetti, rischio e protezione. In: *Atti del convegno "Rischio ultravioletto. Esposizione al sole, usi terapeutici e cosmetici, attività industriali"*. Cavalese, 25-26 marzo 1999. A cura di A. Giovanazzi. Trento, Giunta della Provincia Autonoma di Trento. p. 69-94.

494 Mariutti G.F. (2000). Rapporteur's report: ultraviolet radiation measurements and sources. *Radiation protection dosimetry*, 91(1-3): 93-98.

495 Maroli M., Khoury C. (2000). Artropodi parassiti dell'uomo e degli animali domestici. In: *Manuale di Zoologia Agraria*. A cura di B. Baccetti, S. Barbagallo, L. Suss, E. Tremblay. Roma, Antonio Delfino Editore. p. 501-517.

496 Maroli M., Pozio E. (2000). Influence of temperature on the survival and infectivity of Trichinella spiralis Larvae in Sarcophaga argyrostoma (Diptera, Sarcophagidae) maggots. *Journal of parasitology*, 86(3): 633-634.

497 Maroli M. (2000). I vettori di leishmaniosi in ambiente urbano. In: *Congresso di igiene urbana veterinaria. Atti*. Roma, 14-16 dicembre 1999. A cura di M.G. Bedetti, M.E. Lasagna. p. 131-135.

498 Marsili G., Ferrari C., Sarzi Sartori I., Ghizzi C. (2000). Valutazione del rischio di incidente rilevante ed identificazione di iniziative per la sua mitigazione. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova*. A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 155-209.

499 Marsili G., Ferrari C., Sellitri C., Soggiu M.E., Sarzi Sartori I. (2000). Analisi del rischio per il trasporto di sostanze pericolose. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova.* A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 211-261.

500 Marsili G. (2000). La valutazione dei rischi industriali nella gestione del territorio. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova.* A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 39-58.

501 Martin-Sanchez J., Gramiccia M., Pesson B., Morillas-Marquez F. (2000). Genetic polymorphism in sympatric species of the genus Phlebotomus, with special reference to Phlebotomus pernicious and Phlebotomus longicuspis (Diptera, Phlebotomidae). *Parasite (Paris)*, 7: 247-254.

502 Marzolini F., Crateri S., Williams S., Ferrigno L., Rosmini F. (2000). *Gestione automatizzata degli appuntamenti nella conduzione di studi epidemiologici longitudinali.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (ISS, Serie Relazioni 00/3). 32 p.

503 Masella R., Straface E., Giovannini C., Di Benedetto R., Scazzocchio B., Viora M., Cantafora A., Malorni W. (2000). Subcellular alterations induced by UV-oxidized low-density lipoproteins in epithelial cells can be counteracted by alpha-tocopherol. *Photochemistry and photobiology*, 71(1): 97-102.

504 Mastrantonio P., Sofia T., Stefanelli P. (2000). Antibiotic susceptibility of meningococci causing invasive disease over the last years in Italy. In: *Recent research developments in antimicrobial agents and chemotherapy.* Trivandrum, Research Signpost. Vol. 4. p. 129-136.

505 Matarrese P., Conti L., Varano B., Gauzzi M.C., Belardelli F., Gessani S., Malorni W. (2000). The HIV-1 vpr protein induces anoikis-resistance by modulating cell adhesion process and microfilament system assembly. *Cell death and differentiation*, 7: 25-36.

506 Matarrese P., Fusco O., Tinati N., Natoli C., Fu-Tong L., Semerato M.L. (2000). Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *International journal of cancer*, 85: 545-554.

507 Matarrese P., Tinari N., Semeraro M.L., Natoli C., Iacobelli S., Malorni W. (2000). Galectin-3 overexpression protects from cell damage and death by influencing mitochondrial homeostasis. *FEBS letters*, 473: 311-315.

508 Matricardi P.M., Rosmini F., Riondino S., Fortini M., Ferrigno L., Rapicetta M., Bonini S. (2000). Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ. British medical journal*, 320: 412-417.

509 Matrosovich M., Tuzikov A.B., Bovin N.V., Gambaryan A., Klimov A., Castrucci M.R., Donatelli I., Kawaoka Y. (2000). Early alterations of receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *Journal of virology*, 74(18): 8502-8512.

510 Mattia M., Del Giudice P. (2000). Efficient event-driven simulation of large networks of spiking neurons and dynamical synapses (Letter). *Neural computation*, 12(10): 2305-2329.

511 Mattucci D.A., Macellari V., Chistolini P., Frustagli G. (2000). Discrete simulations of cadaver kidney allocation schemes. 1. International symposium "ISMDA 2000". Frankfurt, September 29-30, 2000. In: *Medical data analysis.* W.B. Rudiger, E. Hanisch (Eds). Springer. p. 224-233.

512 Mattucci D.A., Macellari V., Chistolini P., Frustagli G. (2000). Basi statistiche e modelli per la scelta del ricevente del trapianto renale. In: I trapianti di organo e la collaborazione nazionale in

Italia. A cura di G. Benagiano, E.S. Curtoni, A. Sargentini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(2): 185-195.

513 Mecchia M., Matarrese P., Malorni W., D'Agostino G., Sestili P., Santini S.M., Gauzzi M.C., Venditti M., Mazzocchi A., Parmiani G., Belardelli F., Ferrantini M. (2000). Type 1 consensus Interferon (CIFN) gene transfer into human melanoma cells up-regulates p53 and enhances cisplatin-induced apoptosis: implications for new therapeutic strategies with IFN-alpha. *Gene therapy (Basingstoke)*, 7: 167-179.

514 Mele A., Bianco E., Spada E., Ciccozzi M., Marzolini A., Tosti M.E. (2000). *SEIEVA. Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta. Rapporto 1997-1998.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/20). 51 p.

515 Mele A., Tosti M.E., Moiraghi Ruggenini A., Marzolini A., Ragni P., Gallo G., Balocchini E., Santonastasi F., Stroffolini T., Gruppo di collaborazione delle USL (SEIEVA). (2000). Prevention of hepatitis C in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. *Journal of viral hepatitis*, 7: 30-35.

516 Mele C., Puccinelli M., Bisso G.M., Gentili G. (2000). *Plasma pool testing for viral markers. Validation report.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/15). 13 p.

517 Meli P. (2000). Procreazione assistita. *L'universo del corpo*, 5: 146-149.

518 Menegon M., Severini C., Sannella A., Paglia M.G., Sangaré D., Abdel-Wahab A., Abdel-Muhsin A., Hamza B., Walliker D., Alano P. (2000). Genotyping of Plasmodium falciparum gametocytes by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Molecular and biochemical parasitology*, 111: 153-161.

519 Menniti Ippolito F., Raschetti R., Da Cas R., Giaquinto C., Cantarutti L. (2000). Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet (British ed.)*, 355: 1613-1614.

520 Merrill R.M., Capocaccia R., Feuer E.J., Mariotto A. (2000). Cancer prevalence estimates based on tumour registry data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *International journal of epidemiology*, 29: 197-207.

521 Meschini S., Calcabrini A., Monti E., Del Bufalo D., Stringaro A., Dolfini E., Arancia G. (2000). Intracellular P-glycoprotein expression is associated with the intrinsic resistance phenotype of human colon adenocarcinoma cells. *International journal of cancer*, 87: 615-628.

522 *Metodi analitici per le acque destinate al consumo umano. Volume secondo. Parte 1. Metodi chimici.* (2000). A cura di M. Ottaviani, L. Bonadonna. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/14 Pt.1). p. 1-223.

523 *Metodi analitici per le acque destinate al consumo umano. Volume secondo. Parte 2. Metodi microbiologici.* (2000). A cura di M. Ottaviani, L. Bonadonna. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/14 Pt. 2). p. 225-420.

524 Migliaccio A.R., Bengra C., Ling J., Pi W., Li C., Zeng S., Keskintepe M., Whitney B., Sanchez M., Migliaccio G., Tuan D. (2000). Stable and unstable trasgene integration sites in the human genome: extinction of the Green Fluorescent Protein transgene in K562 cells. *Gene (Amsterdam)*, 256: 197-214.

525 Migliori G., Ambrosetti M., Fattorini L., Penati V., Vaccarino P., Besozzi G., Ortona L., Saltini C., Orefici G., Moro M.L., Lona E., Cassone A., SMIRA Study Group. (2000). Surveillance of anti-

tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 4(10): 940-946.

526 Militi S., Riccioni R., Parolini I., Sposi N.M., Samoggia P., Pelosi E., Testa U., Peschle C. (2000). Expression of interleukin 3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor common chain beta c, beta IT in normal haematopoiesis: lineage specificity and proliferation-independent induction. *British journal of haematology*, **111**: 441-451.

527 Minetti M., Pietraforte D., Carbone V., Salzano A.M., Scorza G., Marino G. (2000). Scavenging of peroxynitrite by oxyhemoglobin and identification of modified globin residues. *Biochemistry*, **39**: 6689-6697.

528 Minoia C., Marconi A. (2000). Caratterizzazione qualitativa e quantitativa delle polveri sottili aerodisperse in ambiente urbano e di vita. In: *Seminari di medicina ambientale Luigi Pettinati. Atti*. Torino, 13 giugno 2000. Vol. 6. p. 23-34.

529 Miraglia M., Aureli P. (2000). Il controllo degli Ogm nella produzione alimentare. *Agricoltura*, **10**: 37-38.

530 Misasi R., Sorice M., Garofalo T., Griggi T., Giammarioli A.M., D'Ettorre G., Vullo V., Pontieri G.M., Malorni W., Pavan A. (2000). Overexpression of lymphocytic GD3 ganglioside and presence of anti-GD3 antibodies in patients with HIV infection. *AIDS research and human retroviruses*, **16**(15): 1539-1549.

531 Mitnaul L.J., Matrosovich M., Castrucci M.R., Tuzikov A.B., Bovin N.V., Kobasa D., Kawaoka Y. (2000). Balanced hemagglutinin and neuraminidase activities are critical for efficient replication of influenza A virus. *Journal of virology*, 74(13): 6015-6020.

532 Mizzoni V., Baldi L., D'Orazi A. L., Siragusa C., Pasqua A., Cicoira O., Gradoni L., Maroli M. (2000). Studio preliminare di campo sui collari impregnati con deltametrina come possibile controllo della leishmaniosi canina in Campania. *Progresso veterinario*, **10**: 481-482.

533 Mocroft A., Katlama C., Johnson M.A., Pradier C., Antunes F., Mulcahy F., Chiesi A., Phillips A.N., Kirkels W.J., Lundgren J.D., for the EuroSIDA study group. (2000). AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet (British ed.)*, **356**: 291-296.

534 Mocroft A., Miller V., Chiesi A., Blaxhult A., Katlama C., Clotet B., Barton S.E., Lundgren J.D., on behalf of the EuroSIDA study group. (2000). Virological failure among patients on HAART from across Europe: results from the EuroSIDA study. *Antiviral therapy (London)*, 5: 107-112.

535 Mody D.R., Davey D.D., Branca M., Raab S.S., Schenck U.G., Stanley M.W., Gordon W.R., Arbyn M., Beccati D., Bishop J.W., Collaco L.M., Cramer S.F., Fitzgerald P., Heinrich J., Jhala N.C., Montanari G., Kapila K., Naryshkin S., Suprun H.Z. (2000). Quality assurance and risk reduction guidelines. *Acta cytologica*, 44(4): 496-507.

536 Molinari A., Calcabrini A., Meschini S., Toccacieli L., Arancia G. (2000). Laser scanning confocal microscopy contributions to the study of the mechanism of action of the antineoplastic agents and cell factors involved in drug resistence. *Journal of computer-assisted microscopy*, **10**(2): 83-92.

537 Molinari A., Toccacieli L., Calcabrini A., Diociaiuti M., Cianfriglia M., Arancia G. (2000). Induction of P-glycoprotein expression on the plasma membrane of human melanoma cells. *Anticancer research*, **20**: 2691-2696.

538 Molinari A. (2000). Applicazioni della microscopia confocale allo studio del meccanismo di azione di farmaci antitumorali. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e*

funzionali delle cellule in coltura. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 67-76.

539 Molinari A. (2000). Tecniche immunocitochimiche in TEM. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 115-131.

540 Montanaro L., Cavedagna D., Baldassarri L., Arciola C.R. (2000). Adhesion of a Staphylococcus aureus strain to biomaterials does not select methicillin-resistant mutants. *Microbiologia (Madrid)*, 24: 57-61.

541 Monti D., Moretti L., Salvioli S., Straface E., Malorni W., Pellicciari R., Schettini G., Bisaglia M., Pincelli C., Fumelli C., Bonafè M., Franceschi C. (2000). C60 carboxyfullerene exerts a protective activity against oxidative stress-induced apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 277: 711-717.

542 Monti D., Salvioli S., Capri M., Malorni W., Straface E., Cossarizza A., Botti B., Piacentini M., Baggio G., Barbi C., Valensin S., Bonafè M., Franceschi C. (2000). Decreased susceptibility to oxidative stress-induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from healthy elderly and centenarians. *Mechanisms of ageing and development*, 121: 239-250.

543 Moro M.L., Errante I., Infuso A., Sodano L., Gori A., Orcese C.A., Salamina G., D'Amico C., Besozzi G., Caggese L. (2000). Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 4(1): 61-68.

544 Moro M.L. (2000). Nuovi indirizzi e obiettivi per la prevenzione ed il controllo della tubercolosi. *Prevenzione respiratoria*, 1(1): 18-21.

545 Moro M.L. (2000). È utile il monitoraggio microbiologico ambientale in ospedale? *GIIO. Giornale italiano delle infezioni ospedaliere*, 7(2): 56-63.

546 Moro M.L. (2000). Studi di prevalenza delle infezioni ospedaliere: quando possono essere utili? *GIIO. Giornale italiano delle infezioni ospedaliere*, 7(1): 5-7.

547 Moro M.L. (2000). Epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare. In: *Tubercolosi. Epidemiologia diagnosi e terapia.* A cura di A. Cassone. Genova, Forum Service Editore (I manuali MD 35). p. 9-21.

548 Moro M.L. (2000). Osservatorio epidemiologico (Sorveglianza infezioni ospedaliere). Strategie per una sorveglianza possibile. In: 29. Congresso nazionale. "Associazione microbiologi clinici italiani". Rimini, 12-15 settembre 2000. *Microbiologia medica*, 15(2): 88-90.

549 Moro M.L. (2000). Igiene nell'ambulatorio medico. *Akos*, 1-5.

550 Morosini P., Guidi A., Palumbo G. (2000). Prima validazione di uno strumento semplice di percezione della qualità di vita da usare nella routine dei servizi sanitari di salute mentale: QV-ISS. *Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale delle alienazioni mentali*, 74(1): 17-28.

551 Morosini P., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV social occupational functioning assessment scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta psychiatrica scandinavica*, 101: 1-7.

552 Morosini P., Magliano L., Cernuto F., Campanelli M., Motta M. (2000). Development and validation of a questionnaire assessing interpretative styles. *Psychiatric networks*, 3(2): 79-86.

553 Morosini P. (2000). Familiari e interventi di salute mentale basati sulle evidenze scientifiche, progetto obiettivo nazionale tutela della salute mentale, accreditamento professionale dei dipartimenti di salute mentale. In: *Il supporto ai familiari nella gestione della malattia mentale. Atti.* Campobasso, 9 luglio 1999. A cura di M. Casacchia, R. Roncone, C. Mela. p. 71-78.

554 Mura G., Zarattini P., Delise M., Fabietti F., Bocca Piccioli A. (2000). Seasonal variation of the fatty acids profile in cysts and wild adults of the fairy shrimp Chirocephalus Kerkyrensis pesta, 1936 (anostraca). *Crustaceana. Supplement*, 73(4): 479-495.

555 Murrell K.D., Lichtenfels J.R., Zarlenga D., Pozio E. (2000). The systematics of the genus Trichinella with a key to species. *Veterinary parasitology*, 93: 293-307.

556 Murrell K.D., Pozio E. (2000). Trichinellosis: the zoonosis that won't go quietly. *International journal for parasitology*, 30: 1339-1349.

557 Muscella A., Aloisi F., Marsigliante S., Levi G. (2000). Angiotensin II modulates the activity of Na+, K+ -ATPase in cultured rat astrocytes via the AT1 receptor and protein kinase C-delta activation. *Journal of neurochemistry*, 74: 1325-1331.

558 Musmeci L. (2000). Classificazione e gestione dei rifiuti contenenti amianto. *Rifiuti (Milano)*, 69(12): 2-5.

559 Nicolini L., D'Agnolo G. (2000). Safety assessment of genetically modified plants. In: *Tebio "1. International exhibition and congress on biotechnology"*. Genova, May 24-26, 2000 (CD-Rom). p. 20-50.

560 Nicolini L. (2000). Legislazione: stato attuale e necessità per la sicurezza. *Agricoltura*, 10: 34-36.

561 Nicolini L. (2000). La conoscenza è la vera tutela. *Etica per le professioni*, 3: 60-64.

562 Nockler K., Pozio E., Heidrich J., La Rosa G., Steuber S., Voigt W.P. (2000). Trichinella. In: *Molekularbiologische Nachweismethoden ausgewahlter Zoonose-erreger*. K. Sachse, P. Gallien (Eds). p. 167-176.

563 Nockler K., Pozio E., Voigt W.P., Heidrich J. (2000). Detection of Trichinella infection in food animals. *Veterinary parasitology*, 93: 335-350.

564 Nuccetelli C., Bolzan C., Grisanti G., Risica S. (2000). Building materials as a source of gamma radiation and radon concentration: tests and improvement of experimental methods. In: *10. International congress of the international radiation protection association "Harmonization of radiation, human life and the ecosystem"*. Hiroshima, May 14-19, 2000. p. P-1b-19.

565 Nuccetelli C., Bolzan C. (2000). In situ gamma spectroscopy to characterise building materials as radon and thoron sources. In: *Workshop "Radon in the living environment"*. Athens, April 19-23, 2000. p. 1387-1394.

566 Oda S., Humbert O., Fiumicino S., Bignami M., Karran P. (2000). Efficient repair of A/C mismatches in mouse cells deficient in long-patch mismatch repair. *EMBO journal*, 19(7): 1711-1718.

567 Olivetta E., Pugliese K., Bona R., D'Aloja P., Ferrantelli F., Santarcangelo A.C., Mattia G., Verani P., Federico M. (2000). cis expression of the F12 huyman immunodeficiency virus (HIV) nef allele transforms the highly productive NL4-3 HIV type 1 to a replication-defective strain: involvement of both env gp41 and CD4 intracytoplasmic tails. *Journal of virology*, 74(1): 483-492.

568 Olivieri A., Valensise H., Magnani F., Medda E., De Angelis S., D'Archivio M., Sorcini Carta M., Carta S., Baccarini S., Romanini C. (2000). High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk for gestional diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*, **143**: 741-747.

569 Onori R. (2000). Aspetti tecnico-analitici concernenti gli OGM. *Biologi Italiani*, **10**: 16.

570 Onori S., Aragno D., Fattibene P., Petetti E., Pressello M.C. (2000). ISS protocol for EPR tooth dosimetry. *Radiation measurements*, **32**: 787-792.

571 Onori S., De Angelis C., Fattibene P., Pacilio M., Petetti E., Azario L., Miceli R., Piermattei A., Barone Tonghi L., Cuttone G., Lo Nigro S. (2000). Dosimetric characterisation of silicon and diamond detectors in low-energy proton beams. *Physics in medicine and biology*, **45**: 3045-3058.

572 Orefice L., Di Candia M., Ciccaglioni G., Scalfaro C. (2000). *Comportamenti preventivi verso le malattie trasmesse da alimenti*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/19). 53 p.

573 Ortona E., Riganò R., Margutti P., Notargiacomo S., Ioppolo S., Vaccari S., Barca S., Buttari B., Profumo E., Teggi A., Siracusano A. (2000). Native and recombinant antigens in the immunodiagnosis of human cystic echinococcosis. *Parasite immunology*, **22**: 553-559.

574 Osborn J.F., Cattaruzza M.S., Spinelli A. (2000). Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *American journal of epidemiology*, **151**(1): 98-105.

575 Osborne J., Spinelli A., Cattaruzza M.S. (2000). Andamento degli aborti spontanei in Italia e fattori di rischio. *Epidemiologia e prevenzione*, **24**(4): 152-153.

576 Oswald E., Schmidt H., Morabito S., Karch H., Marchès O., Caprioli A. (2000). Typing of intimin genes in human and animal enterohemorrhagic and enteropathogenic Escherichia coli: characterization of a new intimin variant. *Infection and immunity*, **68**(1): 64-71.

577 Pace T., Scotti R., Janse C.J., Waters A.P., Birago C., Ponzi M. (2000). Targeted terminal delections as a tool for functional genomics studies in Plasmodium. *Genome research*, **10**: 1414-1420.

578 Pacifici R., Lopez A., Pellegrini M., Zuccaro P. (2000). Il ruolo del laboratorio nella clinica delle tossicodipendenze. In: Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(1): 9-16.

579 Pacifici R., Pacifici R., Di Carlo S., Di Carlo S., Bacosi A., Bacosi A., Pichini S., Pichini S., Zuccaro P., Zuccaro P. (2000). Pharmacokinetics and cytokine production in heroin and morphine-treated mice. *International journal of immunopharmacology*, **22**: 603-614.

580 Pacifici R., Rosa M., Zuccaro P. (2000). Consumi di tabacco in Italia e loro impatto epidemiologico. In: *L'epidemia di fumo in Italia*. Edi Aipo Scientifica. p. 14-22.

581 Pacifici R., Zuccaro P., Farré M., Pichini S., Di Carlo S., Roset P.N., Ortuno J., Segura J., Hernandez-Lopez C., de La Torre R. (2000). Proprietà immunomodulanti dell'ecstasy (MDMA). In: Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(1): 69-75.

582 Pacifici R., Zuccaro P. (2000). Le spie del fumo. Marker biochimici di assunzione e di esposizione al fumo di sigarette. *Prevenzione respiratoria*, **4**: 14-17.

583 Pacifici R., Zuccaro P. (2000). La lotta al fumo e il servizio sanitario nazionale. *Prevenzione respiratoria*, **1**(1): 27-28.

584 Pacifici R., Zuccaro P. (2000). Attualità e prospettive nella nuova normativa antidoping. In: 6. Simposio annuale della sezione italiana dell'ELAS. Bologna, 16-18 ottobre 2000. *Ligand assay*, 5(3): 193-194.

585 Pagano L., Pulsoni A., Tosti M.E., Mele A., Mele L., Corvatta L., Miraglia E., Almici C., Manna A., Del Poeta G., Lanza F., Masini L., Recchia A., Equitani F., Leone G., Mandelli F. (2000). Acute leukemia following a previous malignancy: do acute lymphoid leukemia and acute myeloid leukemia have common risk factors? *Hematology journal*, **1**: 329-332.

586 Palacios M.A., Gomez M.M., Moldovan M., Morrison G., Rauch S., McLeod C., Li R., Laserna J., Lucena P., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Bocca B., Schramel P., Lustig S., Zischka M., Wass U., Stenbom B., Luna M., Saenz J.C., Santamaria J., Torrents J.M. (2000). Platinum-group elements: quantification incollected exhaust fumes and studies of catalyst surface. *Science of the total environment*, 257: 1-15.

587 Palazzino G., Galeffi C., Federici E., Delle Monache F., Cometa M.F., Palmery M. (2000). Benzylbenzoate and Norlignan glucosides from Curculigo pilosa: structural analysis and *in vitro* vascular activity. *Phytochemistry*, **55**: 411-417.

588 Palmeri A., Pichini S., Pacifici R., Zuccaro P., Lopez A. (2000). Drugs in nails phisiology, pharmacokinetics and forensic toxicology. *Clinical pharmacokinetics*, **38**(2): 95-110.

589 Panico S., Galasso R., Celentano E., Ciardullo A.V., Frova L., Capocaccia R., Trevisan M., Berrino F. (2000). Large-scale hormone replacement therapy and life expectancy: results from an international comparison among european and north american populations. *American journal of public health*, **90**(9): 1397-1402.

590 Pantosti A., D'Ambrosio F., Tarasi A., Recchia S., Orefici G., Mastrantonio P. (2000). Antibiotic susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing meningitis in Italy, 1997-1999. *Clinical infectious diseases*, **31**: 1373-1379.

591 Paoletti L., Batisti D., Bruno C., Di Paola M., Gianfagna A., Mastrantonio M., Nesti M., Comba P. (2000). Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Archives of environmental health*, 55(6): 392-398.

592 Paoletti L., De Berardis B., Diociaiuti M. (2000). Carbonaceous component of breathable (PM2.5) urban aerosol: an electron microscopy study. In: *Proceedings of the 12. European congress on electron microscopy*. Brno, July 9-14, 2000. Vol. 1. p. B411-B412.

593 Paoletti L. (2000). La microscopia elettronica a trasmissione. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 89-94.

594 Paoletti L. (2000). La microscopia elettronica a scansione. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 149-152.

595 Parlato S., Giammarioli A.M., Logozzi M., Lozupone F., Matarrese P., Luciani F., Falchi M., Malorni W., Fais S. (2000). CD95 (APO-1/Fas) linkage to the actin cytoskeleton through ezrin in human T lymphocytes: a novel regulatory mechanism of the CD95 apoptotic pathway. *EMBO journal*, **19**(19): 5123-5134.

596 Parlato S., Santini S.M., Lapenta C., Spada M., Logozzi M., Rizza P., Proietti E., Belardelli F., Fais S. (2000). Primary HIV-1 infection of human CD4+ T cells passaged into SCID mice leads to selection of chronically infected cells through a massive Fas-mediated autocrine suicide of uninfected cells. *Cell death and differentiation*, 7: 37-47.

597 Patrizio M., Colucci M., Levi G. (2000). Protein kinase C activation reduces microglial cyclic AMP response to prostaglandin E2 by interfering with EP2 receptors. *Journal of neurochemistry*, 74: 400-405.

598 Patti A.M., Santi A.L., Ciapetti C., Fiore L., Novello F., Vellucci L., De Stefano F., Fara G.M., Gruppo di studio delle AFP. (2000). La sorveglianza della paralisi flaccida nella Regione Lazio. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*, 12: 333-338.

599 Pebody R.G., Edmunds W.J., Conyn-van Spaendonck M., Olin P., Berbers G., Rebière I., Lecoeur H., Crovari P., Davidkin I., Gabutti G., Gerike E., Giordano C., Hesketh L., Plesner A.M., Raux M., Rota M.C., Salmaso S., Tischer A., Valle M., Miller E. (2000). The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiology and infection*, 125: 347-357.

600 Perilli R., Marziano M.L., Formisano G., Caiazza S., Scorcia G., Baldassarri L. (2000). Alteration of organized structure of biofilm formed by Staphylococcus epidermdis on soft contact lenses. *Journal of biomedical materials research*, 49: 52-57.

601 Petraroli R., Vaccari G., Pocchiari M. (2000). A rapid and efficient method for the detection of point mutations of the human prion protein gene (PRNP) by direct sequencing. *Journal of neuroscience methods*, 99: 59-63.

602 Petrelli G., Musti M., Figà Talamanca I., Badoni G. (2000). Uno studio sulla subfertilità di lavoratori in serra esposti a pesticidi. In: 63. Congresso nazionale: Società italiana di medicina del lavoro e igiene industriale. Sorrento, 8-11 novembre 2000. *Folia medica (Napoli)*, 71(3): 765-769.

603 Petrelli M.G., Figà Talamanca I., Taggi F. (2000). Recall of reproductive history in agriculural workers. *Central European journal of occupational and environmental medicine*, 6(4): 265-271.

604 Petrelli M.G., Figà Talamanca I., Tropeano R., Tangucci M., Cini C., Aquilani S., Gasperini L., Meli P. (2000). Reproductive male-mediated risk: spontaneous abortion among wives of pesticide applicators. *European journal of epidemiology*, 16: 391-393.

605 Petrelli M.G., Musti M., Figà Talamanca I., Badoni G. (2000). Uno studio sulla subfertilità di lavoratori in serra esposti a pesticidi. *Folia medica (Napoli)*, 71(3): 765-769.

606 Petrelli M.G., Musti M., Figà Talamanca I. (2000). Esposizione a pesticidi in serra e fertilità maschile. *Giornale italiano di medicina del lavoro*, 22(4): 291-295.

607 Petrini C., Polichetti A., Vecchia P. (2000). Il principio di precauzione nella protezione dai campi elettromagnetici. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 445-452.

608 Petrini C., Polichetti A., Vecchia P. (2000). Campi elettromagnetici a frequenze intermedie: analisi delle sorgenti. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 51-55.

609 Petrini C., Polichetti A., Vecchia P. (2000). Campi elettromagnetici a frequenze intermedie: effetti biologici e normative protezionistiche. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 163-168.

610 Petrini C. (2000). I principi della bioetica di fronte alla prevenzione. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti".* Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 257-263.

611 Petrini C. (2000). Personne et prévention. *Cahiers Albert Le Grand*, **144**: 37-38.

612 Petrini C. (2000). Temi e principi della "Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina". *Biologi Italiani*, **8**: 32-34.

613 Petrini C. (2000). Considerazioni sul codice deontologico del tecnico sanitario di radiologia medica. *Radiologia medica*, **99**: 135-137.

614 Petrini C. (2000). Gli operatori sanitari ed il consenso informato alla diagnosi ed alla terapia. *Biologi Italiani*, **4**: 39-41.

615 Petrini C. (2000). Il principio di precauzione: nuovi sviluppi scientifici e politici. *Biologi Italiani*, **6**: 38-40.

616 Petrini C. (2000). Principi di bioetica e politiche sanitarie di prevenzione. *Biologi Italiani*, **7**: 33-35.

617 Petrini C. (2000). Il "Comité consultatif national d'éthique" francese ed i suoi rapporti con la bioetica europea. *Biologi Italiani*, **10**: 28-31.

618 Petrini C. (2000). L'insegnamento della bioetica nelle scuole italiane. *Biologi Italiani*, **1**: 6-8.

619 Petrini C. (2000). Il problema del rischio "accettabile" nella sperimentazione biomedica con volontari sani. *Biologi Italiani*, **2**: 7-10.

620 Petrini C. (2000). Il "diritto alla salute": evoluzione del concetto e sua attuazione. *Biologi Italiani*, **3**: 8-11.

621 Petrini C. (2000). Principio di precauzione e politiche sanitarie cautelative. *Igiene e sanità pubblica*, **56**(3/4): 243-262.

622 Petrini C. (2000). Aspetti di etica nell'analisi costi/benefici per rischi sanitari ed ambientali. *Biologi Italiani*, **5**: 40-42.

623 Petrini C. (2000). Valori etici nella sanità. *Prospettive sociali e sanitarie*, **7**: 11-14.

624 Petrini C. (2000). Strumenti tecnici per la valutazione di rischi ambientali e loro implicazioni in bioetica. *Igiene e sanità pubblica*, **56**(3/4): 485-495.

625 Petrini C. (2000). Principi di bioetica e prevenzione da rischi ambientali: possibili interpretazioni. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(1): 117-130.

626 Petrini C. (2000). Le ecotasse: loro efficacia ed implicazioni etiche. *Biologi Italiani*, **11**: 34-37.

627 Petrini C. (2000). Valori etici nei principi della radioprotezione. *Bollettino AIRP*, **27**(154/155): 5-12.

628 Petrucci F., Bocca B., Alimonti A., Caroli S. (2000). Determination of Pd, Pt and Rh in airborne particulate and road dust by high-resolution ICP-MS: a preliminary investigation of the emission from automotive catalysts in the urban area of Rome. *Journal of analytical atomic spectrometry*, **15**: 525-528.

629 Pezzotti P., Boros S. (2000). Sindrome da immunodeficienza acquisita. Epidemiologia. *Enciclopedia medica De Agostini*, **Agg. II**(Tomo III): 5415-5429.

630 Pezzotti P., Rezza G., Balducci M., Tovo P.A., Gabiano C., Galli L., De Martino M., Italian register for HIV infection in children. (2000). Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. *JAMA, the journal of the American medical association*, **284**(22): 2871-2872.

631 Picardi A., Bertoldi S., Morosini P. (2000). Trattamento comportamentale di gruppo per la disassuefazione da nicotina: uno studio di follow-up a 6, 12 e 24 mesi su un campione di 1060 sogetti. *Giornale Italiano di psicopatologia*, **6**(4): 495-503.

632 Pichini S., Basagana X., Pacifici R., Garcia O., Puig C., Vall O., Harris J., Zuccaro P., Segura J., Sunyer J. (2000). Cord serum cotinine as a biomarker of fetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. *Environmental health perspectives*, **108**(11): 1079-1083.

633 Pichini S., Zuccaro P., Pellegrini M., Lopez A., Pacifici R. (2000). L'analisi di farmaci e sostanze d'abuso nella matrice cheratinica. In: Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(1): 17-27.

634 Piermattei A., Miceli R., Azario L., Fidanzio A., delle Canne S., De Angelis C., Onori S., Pacilio M., Petetti E., Raffaele L., Sabini M.G. (2000). Radiochromic film dosimetry of a low energy proton bean. *Medical physics (New York)*, **27**(7): 1655-1660.

635 Piernatale L., Caiola S., Coppola A., Bocciarelli A., Trappolini M., Manetti L.L., Maroccia E., Buongiorno A.M., De Martinis C. (2000). La renina attiva nell'infarto acuto del miocardio. *Biochimica clinica*, **24**(6): 476-488.

636 Pietrangeli P., Nocera S., Fattibene P., Wang X.T., Mondovì B., Morpurgo L. (2000). Modulation of bovine serum amine oxidase activity by hydrogen peroxide. *Biochemical and biophysical research communications*, **267**: 174-178.

637 Pino D. (2000). Il Telefono Verde 800-61061. Counselling as a tool to modify risk behaviours and to prevent HIV infection among young people. *Enable*, **3**: 13-14.

638 Pinto A., Panei P., Traversa G., Bassi G. (2000). Indicatori farmacoepidemiologici per l'analisi del consumo di farmaci a livello territoriale. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(3): 363-367.

639 Pintor A., Pèzzola A., Reggio R., Quarta D., Popoli P. (2000). The mGlu5 receptor agonist CHPG stimulates striatal glutamate release: possible involvement of A2a receptors. *NeuroReport (Oxford)*, **11**(16): 3611-3614.

640 Pintor A., Potenza R.L., Domenici M.R., Tiburzi F., Reggio R., Pèzzola A., Popoli P. (2000). Age-related decline in the functional response of striatal group I mGlu receptors. *NeuroReport (Oxford)*, **11**(13):

641 Pisani G., Antigoni I., Basso G., Wirz M., Iudicone P., Miceli M., Gentili G. (2000). Prevalence of TT viral DNA in Italian blood donors with and without elevated serum ALT levels: molecular characterization of viral DNA isolates. *Haematologica*, **85**: 181-185.

642 Pisani G., Cristiano K., Bisso G.M., Wirz M., Gentili G. (2000). Further evidence on the underestimation of the prevalence of TT viral DNA in blood donors. *Haematologica*, **85**(11): 1218-1219.

643 Pisani G., Mele C., Bisso G.M., Wirz M., Gentili G. (2000). *Nucleic acid amplification technology (NAT) for the detection of hepatitis C virus (HCV) in plasma pools. Validation report.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/6). 11 p.

644 Pizzi E., Frontali C. (2000). Divergence of noncoding sequences and of insertions encoding nonglobular domains at a genomic region well conserved in Plasmodia. *Journal of molecular evolution*, **50**: 474-480.

645 Pizzi E., Frontali C. (2000). Low-complexity regions in Plasmodium falciparum proteins. *Genome research*, **11**: 218-229.

646 Pocchiari M. (2000). Encefalopatie spongiformi trasmissibili. *Enciclopedia Treccani*, **Appendice 2000**: 565-568.

647 Polichetti A. (2000). Esposizione a campi magnetici a 50 Hz e leucemia infantile: un modello lineare per valutazioni quantitative di rischio. In: *Atti del 31. Congresso nazionale.* Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 457-464.

648 Polonelli L., Casadevall A., Han Y., Bernardis F., Kirkland T.N., Matthews R.C., Adriani D., Boccanera M., Burnie J.P., Cassone A., Conti S., Cutler E., Frazzi R., Gregory C., Hodgetts S., Illidge C., Magliani W., Rigg G., Santoni G. (2000). The efficacy of acquired humoral and cellular immunity in the prevention and therapy of experimental fungal infections. *Medical mycology (Oxford)*, **38**: 281-292.

649 Polvani S., Bartoli G., Patussi V., Bartoli U., Marcomini F., Scafato E. (2000). L'opinione dei medici di base sulla prevenzione delle problematiche alcolcorrelate. Il progetto "Drink Less": uno studio collaborativo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcolismo*, **23**(1): 75-82.

650 Popoli P., Reggio R., Pèzzola A. (2000). Effects of SCH58261, an adenosine A2a receptor antagonist, on quinpirole-induced turning in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: lack of tolerance after chronic caffeine intake. *Neuropsychobiology*, **22**(5): 523-529.

651 Pourshaban M., Gianfranceschi M., Gattuso A., Menconi F., Aureli P. (2000). Identification of Listeria monocytogenes contamination sources in two fresh sauce production plants by pulsed-field gel electrophoresis. *Food microbiology*, **17**: 393-400.

652 Pozio E., La Rosa G. (2000). Trichinella murrelli n.sp: etiological agent of sylvatic trichinellosis in temperate areas of North America. *Journal of parasitology*, **86**(1): 134-139.

653 Pozio E., Nockler K., Hoffman L., Voigt W.P. (2000). Autochthonous and imported Trichinella isolates in Germany. *Veterinary parasitology*, **87**: 157-161.

654 Pozio E. (2000). Factors affecting the flow among domestic, synanthropic and sylvatic cycles of Trichinella. *Veterinary parasitology*, **93**: 241-262.

655 Pozio E. (2000). Is horsemeat Trichinellosis an emerging disease in the EU? *Parasitology today*, **16**(6): 266.

656 Pozio E. (2000). Human Trichinellosis: a re-emerging foodborne disease. *WHO Mediterr. zoon. control cent.*, **50**: 11-12.

657 Pricci F., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Romeo G., Cordone S., Gradini R., Barsotti P., Liu F.T., Di Mario U., Pugliese G. (2000). Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. *Kidney international*, **58**(Suppl. 77): 31-39.

658 Pricci F., Leto G., Romeo G., Cordone S., Cipriani R., Gabriele A., Brufani C., Di Mario U. (2000). Cell to cell communication abnormalities in the diabetic milieu. In: *Diabetes in the new millennium.* U. Di Mario, F. Leonetti, G. Pugliese, P. Sbraccia, A. Signore (Eds.). John Wiley and Sons. p. 223-245.

659 *Progetto di ricerca sulla sclerosi multipla. Convegno di chiusura.* (2000). A cura di G. Levi. Roma, 3 novembre 2000. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/23). 105 p.

660 *Progetto nazionale salute mentale. Responsabile scientifico Pierluigi Morosini. Rapporto della prima fase.* (2000). A cura di G. De Girolamo, A. Picardi, G. Polidori, P. Morosini. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/12). 236 p.

661 Pugliese G., Pricci F., Leto G., Amadio L., Iacobini C., Romeo G., Lenti L., Sale P., Gradini R., Liu F.T., Di Mario U. (2000). The diabetic milieu modulates the advanced glycation end product-receptor complex in the mesangium by inducing of upregulating galectin-3 expression. *Diabetes (New York),* 49: 1249-1257.

662 Puliti M., Nizet V., von Hunolstein C., Bistoni F., Mosci P., Orefici G., Tissi L. (2000). Severity of group B streptococcal arthritis is correlated with beta-hemolysin expression. *Journal of infectious diseases,* 182: 824-832.

663 Puliti M., von Hunolstein C., Bistoni F., Mosci P., Orefici G., Tissi L. (2000). Influence of inteferon-gamma administration on the severity of experimental group B streptococcal arthritis. *Arthritis and rheumatism,* 43(12): 2678-2685.

664 *Qualità dei servizi di salute mentale. Manuale-questionario per la formazione organizzativa, l'autovautazione e l'accreditamento professionale tra pari.* (2000). A cura di P. Morosini, M. Casacchia, R. Roncone. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. 176 p.

665 Quintieri F., Pugliese O., Angeloni S., Mottola L., Mariani M. (2000). V controllo nazionale di qualità della tipizzazione sierologica HLA. *Trasfusione del sangue,* 45(3): 153-156.

666 Quintieri F., Pugliese O., Mariani M. (2000). The italian national and regional quality control scheme for 1999. *EFI newsletter,* 30: 7-8.

667 Quintieri F., Pugliese O. (2000). Donazione e attività di trapianto in Italia nel 1999. In: *11. Convegno AIRT.* Siena, 18-19 febbraio 2000. A cura di L. Berto, M. Maccherini. p. 63-69.

668 *Raccolta delle pubblicazioni prodotte del laboratorio di tossicologia applicata dell'Istituto Superiore di Sanità dal 1987 al 1999.* (2000). A cura di M. Dojmi di Delupis. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento 15). 73 p.

669 Raimondi F., Kao J.P.Y., Fiorentini C., Fabbri A., Donelli G., Gasparini N., Rubino A., Fasano A. (2000). Enterotoxicity and cytotoxicity of vibrio parahaemolyticus thermostable direct hemolysin in *in vitro* systems. *Infection and immunity,* 68(6): 3180-3185.

670 Ramoni C., Spadaro F., Menegon M., Podo F. (2000). Ruolo della fosfolipasi C nei meccanismi citotossici e sua relazione con il citoscheletro in cellule natural killer umane. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 77-80.

671 Ramoni C. (2000). Principi di microscopia ottica. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura.* A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 7-24.

672 Ranque S., Faguère B., Pozio E., La Rosa G., Tamburrini A., Pellissier J.F., Brouqui P. (2000). Trichinella pseudospiralis outbreak in France. *Emerging infectious diseases*, 6(5): 543-547.

673 Rapicetta M., Argentini C., Spada E., Dettori S., Riccardi M.P., Toti M. (2000). Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission. *Archives of virology*, 145: 965-977.

674 Raschetti R. (2000). La valutazione delle terapie in medicina: il multitrattamento Di Bella. II parte: I risultati della valutazione. In: *Seminario recenti tematiche in medicina "9. Settimana della cultura scinetifica e tecnologica"*. Roma, 26 marzo 1999. A cura di C. Bedetti, D. Guerrera. Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 23-29.

675 Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. (2000). A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(1): 1-86.

676 Reich J., De Girolamo G. (2000). Diagnosis and classification of personality disorders. In: *New Oxford textbook of Psychiatry*. M.G. Gelder, J.J. Lopez-Ibor, N. Andreasen (Eds). Oxford, Oxford University Press. Vol. 1. p. 953-959.

677 Rezza G., Arpino C., Dorrucci M. (2000). Does HHV-8 have a protective role on the development of HIV encephalopathy? (Reply). *Neurology*, 55: 459-460.

678 Rezza G., Cozzi Lepri A., D'Arminio Monforte A., Pezzotti P., Castelli F., Dianzani F., Lazzarin A., De Luca A., Arlotti M., Leoncini F., Manconi P.E., Rizzardini G., Minoli L., Poggio A., Ippolito G., Phillips A.N., Moroni M., ICONA study group. (2000). Plasma viral load concentrations in women and men from different exposure categories and with known duration of HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 25: 56-62.

679 Rezza G., Dorrucci M., Serraino D., Andreoni M., Giuliani M., Zerboni R., Sarmati L., Colangeli V., Salassa B., Monini P., Ensoli B., Pezzotti P., Italian seroconversion study group. (2000). Incidence of Kaposi's sarcoma and HHV-8 seroprevalence among homosexual men with known dates of HIV seroconversion. *AIDS (London)*, 14(11): 1647-1653.

680 Rezza G., Farchi F., Giuliani M. (2000). Le infezioni sessualmente trasmesse nella popolazione di tossicodipendenti. In: Recenti progressi in medicina delle tossicodipendenze. A cura di R. Pacifici, P. Nencini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(1): 63-68.

681 Rezza G., Tchamgmena Befenka O., Andreoni M., Bugarini M., Toma L., Kaou Bakary D., Glikoutou M., Sarmati L., Monini P., Pezzotti P., Ensoli B. (2000). Prevalence and risk factors for human herpesvirus 8 infection in Northern Cameroon. *Sexually transmitted diseases*, 27(3): 159-164.

682 Rezza G. (2000). Epidemiologia e prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili, incluse le MST e l'AIDS. *Akos*, 1-5.

683 Rezza G. (2000). Immunosuppression, timing of Human Herpesvirus 8 infection and risk of Kaposi's Sarcoma among Human Immunodeficiency Virus type 1-infected persons and transplant recipients (Letter to the Editor). *Journal of infectious diseases*, 182: 1809.

684 Ricceri L., Colozza C., Calamandrei G. (2000). Ontogeny of spatial discrimination in mice: a longitudinal analysis in the modified open-field with objects. *Developmental psychobiology*, 37(2): 109-118.

685 Ricci-Vitiani L., Conticello C., Zeuner A., De Maria R. (2000). CD95/CD95/L interactions and their role in autoimmunity. *Apoptosis*, 5: 419-424.

686 Ricciardi C. (2000). Nel paese dei ciechi: il sano, il normale, il patologico. *Sogno della farfalla*, 2: 22-33.

687 Ricciardi C. (2000). Bioetica e tossicologia. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(3): 369-374.

688 Ricciardulli D., Vella S. (2000). Transcriptasi inversa. (Inibitori della-). *Enciclopedia Medica Italiana*, Agg. II(Tomo III): 5883-5897.

689 Ridolfi B., Parolin C., Sernicola L., Fulgenzi D., Geraci A., Ensoli B., Titti F., Borsetti A. (2000). Susceptibility of two CD4-T cell lines to HIV and SIV infection. In: *5. European conference on Experimental AIDS research*. Madrid, June 16-19, 2000. Bologna, Monduzzi Editore. p. 113-119.

690 Rigaud G., Moore P.S., Zamboni G., Orlandini S., Taruscio D., Paradisi S., Lemonie N.R., Kloppel G., Scarpa A. (2000). Allelotype of pancreatic acinar cell carcinoma. *International journal of cancer*, **88**: 772-777.

691 Risica S., Bochicchio F., Bolzan C., Nuccetelli C. (2000). La guida tecnica europea sulla radioattività naturale nei materiali da costruzione. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 581-590.

692 Risica S., Bolzan C., Nuccetelli C. (2000). Radioactivity in building materials: experimental methods, calculations and an overview of the italian situation. In: *Workshop "Radon in the living environment"*. Athens, April 19-23, 2000. p. 415-428.

693 Risica S., Grande S. (2000). *Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption: calculation of derived activity concentrations*. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/16). 47 p.

694 Risica S., Grande S. (2000). Livelli derivati di concentrazione di attività in acque potabili, a seguito dell'emanazione della direttiva europea 1998. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 625-632.

695 Risica S., Nuccetelli C., Borio R., Rongoni A., Carpinetta E., Corradetti E., Corato C., Marchetti A., Lombardi M., Pantalone C., Testa C., Desideri D. (2000). Caratterizzazione della contaminazione radioattiva di rottami di grafite. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 317-326.

696 Risica S., Nuccetelli C. (2000). The italian experience and policy on radioactive contamination of metal scrap. In: *10. International congress of the international radiation protection association "Harmonization of radiation, human life and the ecosystem"*. Hiroshima, May 14-19, 2000. p. T-8-3,P-4b-242.

697 Risica S. (2000). Legislazione relativa al radon nelle abitazioni e alla radioattività naturale nei materiali da costruzione. In: *La legislazione di radioprotezione nell'ambito dell'Unione Europea*. Bologna, 27-28 ottobre 1998. p. 135-141.

698 Roggero S., Frustagli G., Chistolini P., Curtoni E.S. (2000). Le liste di attesa trapianto in Italia. In: Il programma nazionale di trapianto pediatrico. A cura di G. Benagiano, E.S. Curtoni, A. Sargentini. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, **36**(2): 219-224.

699 Romi R., Boccolini D., Di Luca M., La Rosa G., Marinucci M. (2000). Identification of the sibling species of the anopheles maculipennis complex by heteroduplex analysis. *Insect molecular biology*, 9(5): 509-513.

700 Romi R., Di Luca M., Raineri V., Pesce M., Rey A., Giovannangeli S., Zanasi F., Bella A. (2000). Laboratory and field evaluation of metallic copper on Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) larval development. *Journal of medicinal entomology*, 37(2): 281-285.

701 Romi R., Pietra V., Raveloson A., D'Ancona F., Gentile G., Majori G. (2000). La lotta alla malaria nelle Alte Terre Centrali del Madagascar. *Giornale italiano di medicina tropicale*, 5(1-2): 21-27.

702 Romi R. (2000). Attualità della malaria in Italia. In: *"Mal aere e acque meschizze". Malaria e bonifica nel Veneto, dal passato al presente*. A cura di F. Benvegnù, L. Merzagora. p. 33-40.

703 Rossi F., Blaco R., Castelli C., Civenti G., Cocchi M., Contini A., Erlicher A., Lanzara D., Lora A., Marcandalli S., Morosini P., Pisapia D. (2000). Il costo dei pazienti psichiatrici per classi di gravità. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 8(3): 198-208.

704 Russo K., Di Stasio E., Macchia G., Rosa G., Brancaccio A., Petrucci T.C. (2000). Characterization of the beta-dystroglycan-growth factor receptor 2 (Grb2) interaction. *Biochemical and biophysical research communications*, 274: 93-98.

705 Sagratella S., Marinelli S. (2000). Effects of some Gaba and NMDA antagonists on a model of presynaptic hippocampal paired pulse inhibition. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 24: 327-336.

706 Saldanha J., Heath A., Lelie N., Pisani G., Nubling M., Yu M., Collaborative study group. (2000). Calibration of HCV working reagents for NAT assays against the HCV international standard. *Vox sanguinis (Basel)*, 78: 217-224.

707 Sallicandro P., Paglia M.G., Hashim S.O., Silvestrini F., Picci L., Gentile M., Mulaa F., Alano P. (2000). Repetitive sequences upstream of the pfg27/25 gene determine polymorphism in laboratory and natural lines of Plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*, 110: 247-257.

708 Salmaso S., Gabutti G., Rota M.C., Giordano C., Penna C., Mandolini D., Crovari P., Serological study group. (2000). Pattern of susceptibility to measles in Italy. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(8): 950-955.

709 Salmaso S. (2000). Il network europeo per il controllo delle malattie infettive. *Epidemiologia e prevenzione*, 24(2): 53-54.

710 Salvan A., Pons O., Roletti S., Erna M., Liguori F., Ciccolallo L., Della Mea M., Miligi L., Poggi A., Cannizzaro S., Tumino R., Bortot P., Polichetti A., Vecchia P., Magnani C. (2000). L'indagine pilota sulla valutazione del campo magmetico ELF per lo studio epidemiologico SETIL. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 17-24.

711 Salvan A., Pons O., Roletti S., Erna M., Liguori F., Ciccolallo L., Galassi C., Miligi L., Poggi A., Cannizzaro S., Tumino R., Bortot P., Polichetti A., Vecchia P., Magnani C., SETIL workgroup. (2000). A pilot study of residential exposure to extremely low frequency magnetic fields for the italian epidemiologic study of risk factors for childhood cancer (SETIL). In: *Proceedings of the millennium workshop on "Biological effects of electromagnetic fields"*. Heraklio, October 17-20, 2000. p. 424-431.

712 Salvati S., Attorri L., Avellino C., Di Biase A., Sanchez M. (2000). The myelinogenesis process in undernourished rats rehabilitated with different dietary lipids. *Nutritional neuroscience*, 3: 19-27.

713 Salvati S., Attorri L., Avellino C., Di Biase A., Sanchez M. (2000). Diet, lipids and brain development. *Developmental neuroscience*, 22: 481-487.

714 Salvioli R., Tatti M., Ciaffoni F., Vaccaro A.M. (2000). Further studies on the reconstitution of glucosylceramidase activity by Sap C and anionic phospholipids. *FEBS letters*, 472: 17-21.

715 Santini M.T., Rainaldi G., Indovina P.L. (2000). Apoptosis, cell adhesion and the extracellular matrix in the three-dimensional growth of multicellular tumor spheroids. *Critical reviews in oncology / hematology*, **36**: 75-87.

716 Santini S.M., Lapenta C., Logozzi M., Parlato S., Spada M., Di Pucchio T., Belardelli F. (2000). Type 1 interferon as a powerful adjuvant for monocyte-derived dendritic cell development and activity *in vitro* and in Hu-PBL-SCID-mice. *Journal of experimental medicine*, **191**(10): 1777-1788.

717 Santucci D., Corazzi G., Francia N., Antonelli A., Aloe L., Alleva E. (2000). Neurobehavioural effects of hypergravity conditions in the adult mouse. *NeuroReport (Oxford)*, 11(15): 3353-3356.

718 Scafato E. (2000). Setting new health targets and policies to prevent alcohol-related risks of young people in Europe. *Alcologia (Bologna)*, 12(1): 3-12.

719 Scafato E. (2000). La identificazione di nuovi obiettivi di salute e di nuove politiche rivolte alla prevenzione dei rischi di alcol-correlati dei giovani in Europa. *Alcologia (Bologna)*, 12(1): 5-15.

720 Scafato E. (2000). Lo stato di salute in Italia. *Salute e territorio*, **120**: 84-87.

721 Scarano E., Bottari E., Pellegrini G. E. (2000). Controllo di qualità e analisi. Prelievo dei campioni. *NCF. Notiziario chimico-farmaceutico*, **1**: 104-106.

722 Scarano E., Bottari E., Pellegrini G. E. (2000). Controllo di qualità e analisi. *NCF. Notiziario chimico-farmaceutico*, **9**: 80-82.

723 Scarano E., Pellegrini G. E. (2000). Qualità chimica e analisi. *De qualitate*, 43-48.

724 Scarponi G., Turetta C., Capodaglio G., Barbante C., Cescon P., Ghetti P., Frache R., Papoff P., Fuoco R., Franco P., Lampugnani L., Caroli S. (2000). Valutazione chemiometrica della qualità di alcune componenti dell'ecosistema lagunare veneziano. Indice di tossicità di sedimenti. In: *La ricerca scientifica per Venezia. Il progetto sistema lagunare veneziano*. p. 71-97.

725 Schadendorf D., Belardelli F., Ferrantini M., Parmiani G., Colombo M.P. (2000). Conference on cancer vaccines. *Cancer immunology and immunotherapy*, **49**: 281-284.

726 Schiavoni G., Mattei F., Di Pucchio T., Santini S.M., Bracci L., Belardelli F., Proietti E. (2000). Cyclophosphamide induced Type I interferon expression and augments the number of CD44hi T lymphocytes in mice: possible implications for strategies of chemoimmunotherapy of cancer. *Blood*, **95**: 2024-2030.

727 Schinaia N. (2000). Ethnic minorities and Italy's health services (Letter to the Editor). *Lancet (British ed.)*, **356**: 2103.

728 Schirone M., Salamanna S., L'Abbate N., Vecchia P. (2000). Valutazione dell'esposizione dei fisioterapisti ai campi elettromagnetici prodotti da apparecchi per marconiterapia e radarterapia. In: *Atti del 31. Congresso nazionale*. Ancona, 20-22 settembre 2000. A cura di C. Osimani. p. 487-493.

729 Schmidt H., Scheef J., Morabito S., Caprioli A., Wieler Lothar H., Karach H. (2000). A new shiga toxin 2 variant (Stx2f) from Escherichia coli isolated from pigeons. *Applied and environmental microbiology*, **66**(3): 1205-1208.

730 Schwoebel V., Lambregts-van Weezenbeek C.S.B., Moro M.L., Drobniewski F., Hoffner S.E., Raviglione M., Rieder H.L. (2000). Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *European respiratory journal*, **16**: 364-371.

731 Schwoebel V., Lambregts-van Weezenbeek C.S.B., Moro M.L., Drobniewski F., Hoffner S.E., Raviglione M., Rieder H.L., World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. (2000). European recommendations on surveillance of antituberculosis drug resistance. *Euro surveillance*, 5(10): 104-106.

732 Scotto D'Abuso A., Del Grosso M.F., Censini S., Covacci A., Pantosti A. (2000). The alleles of the bft gene are distributed differently among enterotoxigenic Bacteroides fragilis from human sources and can be present in double copies. *Journal of clinical microbiology*, **38**(2): 607-612.

733 Scotto D'Abuso A., Sanfilippo L., Menozzi M.G., Pantosti A. (2000). Activity and role of bft, an enterotoxin produced by Bacteroides fragilis. *Journal of natural toxins*, 9(3): 267-280.

734 Scuderi G., Fantasia M., Niglio T., Italian SALM-NET working group. (2000). Results from the first computerised Italian surveillance of human Salmonella isolates. *Microbiologica (Bologna)*, **23**: 367-382.

735 Scuderi G., Fantasia M., Niglio T., Italian SALM-NET working group. (2000). The antibiotic resistance patterns of Salmonella typhi isolates in Italy, 1980-96. *Epidemiology and infection*, **124**: 17-23.

736 Scuderi G., Fantasia M., Niglio T., Italian working group SALM-NET. (2000). Results of the three-year surveillance by the SALM-NET Italian System: Human isolates of Salmonella serotypes. *European journal of epidemiology*, **16**: 377-383.

737 Scuderi G. (2000). Le malattie diarroiche acute in Italia: 1971-1996. *Igiene moderna*, **114**: 25-76.

738 Seccareccia F., Zuccaro P., Farchi G., Giampaoli S., Vanuzzo D., Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. (2000). Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Italian heart journal*, 1(7): 910-918.

739 Senofonte O., Caroli S. (2000). Determination of gold in precious alloys by glow discharge atomic emission spectrometry. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 15: 869-872.

740 Senofonte O., Violante N., Caroli S. (2000). Assessment of reference values for elements in human hair of urban schoolboys. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 14: 6-13.

741 Serraino D., Boschini A., Carrieri P., Pradier C., Dorrucci M., Dal Maso L., Ballarini P., Pezzotti P., Smacchia C., Pesce A., Ippolito G., Franceschi S., Rezza G. (2000). Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS (London)*, **14**: 553-559.

742 Serraino D., Pezzotti P., Boros S., Rezza G. (2000). Antiretroviral combination therapies and AIDS-defining cancers. (Letter to the Editor). *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 24(1): 84-86.

743 Sgadari C., Toschi E., Palladino C., Barillari G., Carlei D., Cereseto A., Ciccolella C., Yarchoan R., Monini P., Sturzl M., Ensoli B. (2000). Mechanism of paclitaxel activity in Kaposi's sarcoma. *Journal of immunology (Baltimore)*, **165**: 509-517.

744 Siligardi M., Bernabei S., Cappelletti C., Chierici E., Ciutti F., Egaddi F., Franceschini A., Maiolini B., Mancini L., Minciardi M.R., Monauni C., Rossi G., Sansoni G., Spaggiari R., Zanetti M.

(2000). *I.F.F. Indice di funzionalità fluviale.* Roma, Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente.

745 Silvestrini F., Alano P., Williams J.L. (2000). Commitment to the production of male and female gametocytes in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Parasitology*, 121: 465-471.

746 Simonetti A., Adamo B., Tancredi F., Triassi M., Grandolfo M.E. (2000). *Indagine sulle coperture vaccinali nella ASL NA1.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/10). 21 p.

747 Simonetti A., d'Amico M., Di Benedetto R., Giampaoli S. (2000). Sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori in un'area della città di Napoli. *Epidemiologia e prevenzione*, 24(2): 69-74.

748 Soggiu M.E., Marsili G., Sellitri C., Siliprandi G. (2000). Studio del contributo industriale all'inquinamento atmosferico nel Comune di Mantova. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova.* A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 97-132.

749 Soggiu M.E., Soriero A., Paduano S., Marsili G., Fuselli S., Siliprandi G., Fiore F. (2000). Campagna di monitoraggio del benzene nell'area di Mantova. Valutazione dell'inquinamento outdoor e indoor. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova.* A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 135-153.

750 Sotgia F., Lee J.K., Das K., Bedford M., Petrucci T.C., Macioce P., Sargiacomo M., Dagna Baricarelli F., Minetti C., Sudol M., Lisanti M.P. (2000). Caveolin-3 directly interacts with the C-terminal tail of beta-dystroglycan. *Journal of biological chemistry*, 275(48): 38048-38058.

751 Speit G., Autrup H., Crebelli R., Henderson L., Kirsch-Volders M., Madle S., Parry M.J., Sarrif A.M., Vrijhof H. (2000). Thresholds in genetic toxicology - concluding remarks. *Mutation research*, 464: 149-153.

752 Spinelli A., Figà Talamanca I., Lauria L., European infertility and subfecundity Study Group. (2000). Patterns of contraceptive use in 5 European countries. *American journal of public health*, 90(9): 1403-1408.

753 Spinelli A., Grandolfo M.E., Pediconi M., Timperi F., Andreozzi S., Baglio G., Donati S., Medda E., Lauria L., Frova L., Burgio A. (2000). *L'interruzione volontaria di gravidanza in Italia: 1993-1994.* Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/3). 166 p.

754 Sposi N.M., Cianetti L., Tritarelli E., Pelosi E., Militi S., Barberi T., Gabbianelli M., Saulle E., Kuhn L., Peschle C., Testa U. (2000). Mechanisms of differential transferrin receptor expression in normal hematopoiesis. *European journal of biochemistry*, 267: 6762-6774.

755 Starink R., van Batenburg M.F., Cisbani E., Dickhoff W.H., Frullani S., Garibaldi F., Giusti C., Groep D.L., Heimberg P., Hesselink W., Iodice M., Jans E., Lapikas L., De Leo R., Onderwater C.J.G., Pacati F.D., Perrino R., J. Ryckebusch, Steenbakkers M., J.A. Templon, Urcioli F., Weinstein L.B. (2000). Evidence for short-range correlations in 16 O. *Physics letters. Section B*, 474: 33-40.

756 Stassi G., Di Liberto D., Todaro M., Zeuner A., Ricci-Vitiani L., Stoppacciaro A., Ruco L., Farina F., Zummo G., De Maria R. (2000). Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nature immunology*, 1(6): 483-488.

757 Stazi A.V., Mantovani A. (2000). La malattia celiaca: fattore di rischio per la donna in età fertile. *Minerva ginecologica*, 52(5): 189-196.

758 Stefanelli P., Fazio C., Mastrantonio P. (2000). Typing of neisseria meningitidis isolates from patients with invasive disease by molecular analysis of porin genes. *Microbiologia (Madrid)*, 24: 149-155.

759 Straface E., Malorni W. (2000). Applicazione del SEM allo studio di cellule isolate. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 169-172.

760 Straface E., Masella R., Del Principe D., Franceschi C., Korkina L.G., Zatterale A., Pagano G., Malorni W. (2000). Spectrin changes occur in erythrocytes from patients with Fanconi's anemia and their parents. *Biochemical and biophysical research communications*, 273: 899-901.

761 Straface E., Matarrese P., Gambardella L., Forte S., Berton E., Carlone S., Malorni W. (2000). N-acetyl-cysteine counteracts erythrocyte structural alterations occuring in chronic obstructive pulmonary disease: a morphometric analysis. In: *Proceedings of the 12. European congress on electron microscopy*. Brno, July 9-14, 2000. Vol. 1. p. B565-B566.

762 Straface E., Matarrese P., Gambardella L., Forte S., Carlone S., Libianchi E., Schmid G., Malorni W. (2000). N-acetylcysteine counteracts erythrocyte structural alterations occuring in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 279: 552-556.

763 Stringaro A. (2000). Tecniche citochimiche ed immunocitochimiche al SEM: principi e possibilità applicative. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 159-168.

764 Stroffolini T., Andriani A., Di Giacomo C. (2000). Sequential development of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, essential mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma in a hepatitis C-positive subject. *Annals of oncology*, 11(2): 244.

765 Stroffolini T., Mele A., Tosti M.E., Gallo G., Balocchini E., Ragni P., Santonastasi F., Marzolini A., Ciccozzi M., Moiraghi Ruggenini A. (2000). The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *Journal of hepatology*, 33: 980-985.

766 Stromberg I., Popoli P., Muller C. E., Ferrè S., Fuxe K. (2000). Electrophysiological and behavioural evidence for an antagonistic modulatory role of adenosine A2A receptors in dopamine D2 receptor regulation in the rat dopamine-denervated striatum. *European journal of neuroscience*, 12: 4033-4037.

767 Suligoi B., Cusan M., Santopadre P., Palù G., Catania S., Girelli G., Pala S., Vullo V., Italian herpes management forum. (2000). HSV-2 specific seroprevalence among various populations in Rome, Italy. *Sexually transmitted infections*, 76(3): 213-214.

768 Suligoi B., Giuliani M. (2000). La sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse e dell'infezione da HIV. Metodologia e flusso dei dati. In: La sorveglianza e il controllo delle malattie sessualmente trasmesse. A cura di M. Giuliani, B. Suligoi. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 399-407.

769 Suligoi B. (2000). Diffusione delle malattie sessualmente trasmesse. In: La sorveglianza e il controllo delle malattie sessualmente trasmesse. A cura di M. Giuliani, B. Suligoi. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*, 36(4): 417-419.

770 Superti F. (2000). Applicazioni della microscopia elettronica a trasmissione allo studio di cellule infettate da virus. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 141-145.

771 Tabocchini M.A., Rothkamm K., Signoretti C., Risse J., Sapora O., Lobrich M. (2000). Formation and repair of DNA double-strand bresks in gamma-irradiated K562 cells undergoing erythroid differentiation. *Mutation research*, **461**: 71-82.

772 Taggi F., Crenca A., Giustini M. (2000). Il progetto "Casco2000". *Il Centauro*, **6**(51): 8-10.

773 Taggi F., Giustini M., Macchia T. (2000). Alcol e sicurezza stradale. *Il Centauro*, **6**(52): 18-20.

774 Taggi F., Giustini M. (2000). Gli incidenti stradali in Italia: il punto di vista epidemiologico. *Il Centauro*, **5**(47): 6-8.

775 Taggi F., Pitidis A., Giustini M. (2000). Uso del casco e sicurezza stradale. *Il Centauro*, **6**(49): 16-17.

776 Taruscio D., Paradisi S., Zamboni G., Rigaud G., Falconi M., Scarpa A. (2000). Pancreatic acinar carcinoma shows a distinct pattern of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization. *Genes chromosomes and cancer*, **28**: 294-299.

777 Taruscio D., Zoraqi G.K., Falchi M., Iosi F., Paradisi S., Di Fiore B., Lavia P., Falbo V. (2000). The human Per 1 gene: genomic organization and promoter analysis of the first human orthologue of the Drosophila period gene. *Gene (Amsterdam)*, **253**: 161-170.

778 Taruscio D. (2000). Italian guidelines for genetic testing. *Minerva biotecnologica*, **12**(2): 91-97.

779 Taruscio D. (2000). Test genetici: aspetti sanitari, sociali ed etici. In: *Nascita, cura e morte. Lezioni di bioetica*. A cura di G. Berlinguer, B. Morcavallo. Roma, Università degli studi di Roma La Sapienza. p. 133-145.

780 Tenconi M.T., Devoti G., Comelli M., RIFLE research group. (2000). Role of socioeconomic indicators in the prediction of all causes and coronary heart disease mortality in over 12,000 men. The Italian RIFLE pooling project. *European journal of epidemiology*, **16**: 565-571.

781 Testa U. (2000). Mécanismes apoptotiques et contrôle de l'érythropoïèse normale et patologique. *Hematologie*, **6**: 449-461.

782 The Jefferson Lab hall A collaboration. (2000). Dynamical relativistic effects in quasielastic 1p-shell proton knockout from 16 O. *Physical review letters*, **84**(15): 3265-3269.

783 The Jefferson Lab hall A collaboration. (2000). GEp/GMp ratio by polarization transfer in e p-e p. *Physical review letters*, **84**(7): 1398-1402.

784 Tinari A., Monini P., Marchetti M., Ammendolia M.G., Leone P., Ensoli B., Superti F. (2000). Lytic growth of human herpesvirus 8: morphological aspects. *Ultrastructural pathology*, **24**: 301-310.

785 Tinari A. (2000). Metodi di preparazione delle cellule in coltura per l'osservazione al TEM. In: *Le tecniche microscopiche nello studio delle caratteristiche strutturali e funzionali delle cellule in coltura*. A cura di A. Molinari, G. Arancia. Roma, Centro stampa De Vittoria. p. 95-102.

786 Torosantucci A., Chiani P., Cassone A. (2000). Differential chemokine response of human monocytes to yeast and hyphal forms of Candida albicans and its relation to the beta-1,6 glucan of the fungal cell wall. *Journal of leukocyte biology*, **68**(6): 923-932.

787 Tozzi A.E., Anemona A., Stefanelli P., Salmaso S., Ciofi degli Atti M.L., Mastrantonio P., Giammanco A., Progetto pertosse working group. (2000). Reactogenicity and immunogenicity at

preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines. *Pediatrics (Ed. italiana)*, **107**(2): 1-9.

788 Tozzi A.E. (2000). Vaccinazioni: obbligo o non obbligo? In: *4. Giornate pediatriche interregionali FIMP 2000*. Castelvolturno, 14-16 aprile 2000. p. 47-49.

789 Tozzi A.E. (2000). Varicella: prevenire, trattare o lassait faire? *Area pediatrica*, **1**(2): 34-36.

790 Tozzi A.E. (2000). Perché l'incidenza della parotite epidemica è in aumento? *Area pediatrica*, **1**(4): 46-49.

791 Tozzi A.E. (2000). La durata dell'effetto protettivo delle vaccinazioni. In: *Edit-symposia pediatria e neonatologia 2000*. p. 309-318.

792 Tozzi A.E. (2000). Paese che vai calendario che trovi. *Occhio Clinico Pediatria*, 4(4): 6.

793 Traversa G. (2000). La valutazione delle terapie in medicina: il multitrattamento Di Bella. I parte: Perché è necessaria una valutazione rigorosa delle terapie mediche. In: *Seminario recenti tematiche in medicina "9. Settimana della cultura scinetifica e tecnologica"*. Roma, 26 marzo 1999. A cura di C. Bedetti, D. Guerrera. Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 17-22.

794 Traversa G. (2000). Prevalenza. *Enciclopedia medica De Agostini*, **Agg. II**(Tomo III): 4597-4599.

795 Tyler-Smith C., Floridia G. (2000). Many paths to the top of the mountain: diverse evolutionary solutions to centromere structure. *Cell (Cambridge)*, **102**: 5-8.

796 Van der Heyden J.H.A., Catchpole M.A., Pager W.J., Stroobant A., European study group. (2000). Trends in gonorrhoea in nine western European countries, 1991-6. *Sexually transmitted infections*, **76**(2): 110-116.

797 Van Vaerenbergh K., Van Laethem K., Jan A., Boucher C.A.B., Clotet B., Floridia M., Gerstoft J., Hejdeman B., Nielsen C., Pannecouque C., Perrin L., Pirillo M.F., Ruiz L., Schmit J.C., Schneider F., Schoolmeester A., Schuurman R., Stellbrink H.J., Stuyver L., Van Lunzen J., Van Remoortel B., Van Wijngaerden E., Vella S., Witvrouw M., Yerly S., De Clercq E., Desmyter J., Vandamme A.M. (2000). Prevalence and characteristics of multinucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 among European patients receiving combinations of nucleoside analogues. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(8): 2109-2117.

798 Vannucchi A.M., Paoletti F., Linari S., Cellai C., Caporale R., Rossi Ferrini P., Sanchez M., Migliaccio G., Migliaccio A.R. (2000). Identification and characterization of a bipotent (erythroid and megakaryocytic) cell precursor from the spleen of phenylhydrazine-treated mice. *Blood*, **95**(8): 2559-2568.

799 Vannucchi S., Percario Z.A., Chiantore Maria V., Matarrese P., Chelbi-Alix M.K., Fagioli M., Pellicci P.G., Malorni W., Fiorucci G., Romeo G., Affabris E. (2000). Interferon beta induces S phase slowing via up-regulated expression of PML in squamous carcinoma cells. *Oncogene (Basingstoke)*, **19**: 5041-5053.

800 Varano B., Fantuzzi L., Puddu P., Borghi P., Belardelli F., Gessani S. (2000). Inhibition of the constitutive and induced IFN-beta production by IL-4 and IL-10 in murine peritoneal macrophages. *Virology (New York)*, **277**: 270-277.

801 Vecchia P., Polichetti A. (2000). Exposure and dosimetry of low frequency RF fields. In: *Radio frequency radiation dosimetry*. B. J. Klauenberg, D. Miklavcic (Eds). Kluwer Academic Publishers. p. 217-226.

802 Vecchia P. (2000). I principi fondamentali della radioprotezione e la loro applicabilità alle radiazioni non ionizzanti. In: *Atti del convegno nazionale di radioprotezione " Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti".* Napoli, 29 settembre-1 ottobre 2000. p. 239-245.

803 Vecchia P. (2000). Problemi di protezione dall'esposizione a campi elettromagnetici in ambiente industriale. In: *2. Congresso europeo di igiene industriale. 1. Congresso mediterraneo di igiene industriale.* Bari, 30 giugno-3 luglio 1999. A cura di L. Soleo, P. Apostoli, D. Cavallo, D. Cottica, G. Nano, L. Ambrosi. Pavia, PI-ME Press. Vol. 2. p. 44-51.

804 Vecchia P. (2000). Electromagnetic fields and precautionary policies. In: *IEEE international symposium on technology and society "University as a Bridge from technology to society".* Rome, September 6-8, 2000. p. 261-262.

805 Vecchia P. (2000). Campi elettromagnetici e comunicazioni cellulari. I rischi sanitari della telefonia cellulare: valutazione, percezione, informazione. *Notiziario tecnico Telecom*, 9(2): 95-100.

806 Vecchia P. (2000). Campi elettromagnetici ad alta frequenza. Problemi sanitari e percezione dei rischi. *Unificazione e certificazione*, 5: 27-34.

807 Vecchia P. (2000). Human exposure to RF electromagnetic fields: evolution of standards in Europe. In: *Mobile phone. Biological effects. Symposium international.* Paris, April 19-20, 2000. Vol. 15. p. 236-247.

808 Vecchia P. (2000). Percezione e comunicazione dei rischi connessi ai campi elettromagnetici. In: *Inquinamento elettromagnetico: dall'emergenza alla pianificazione.* Teramo, 1 dicembre 2000 (CD-Rom).

809 Vella S., Galluzzo M.C., Giannini G., Pirillo M.F., Andreotti M., Tomino C., Fragola V., Bucciardini R., Ricciardulli D., Binelli A., Weimer L.E., Floridia M. (2000). Plasma HIV-1 copy number and *in vitro* infectivity of plasma prior to and during combination antiretroviral treatment. *Antiviral research*, 47: 189-198.

810 Vella S., Palmisano L., Giuliano M. (2000). Sindrome da immunodeficienza acquisita. *Enciclopedia medica De Agostini*, Agg. II(Tomo II): 5413-5455.

811 Vella S., Palmisano L. (2000). Antiretroviral therapy: state of the HAART. *Antiviral therapy (London)*, 45: 1-7.

812 Vella S., Palmisano L. (2000). HIV therapy in the post-eradication era. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 14: 34-37.

813 Vella S., Palmisano L. (2000). HIV eradication revisited. *Expert opinion on investigational drugs*, 9(2): 193-197.

814 Vella S., Tomino C. (2000). Proteasi (Inibitori delle-). *Enciclopedia Medica Italiana*, Agg. II(Tomo II): 4637-4644.

815 Vella S. (2000). Clinical experience with human immunodeficiency virus protease inhibitors: antiretroviral results, questions and future strategies. In: *Proteases as targets for therapy.* K. von der Helm, B.D. Korant, J.C. Cheronis (Eds). Springer. p. 23-32.

816 Vella S. (2000). Structured treatment interruptions and treatment intensification. *AIDS clinical care*, 12(7): 55-57/62.

817 Vella S. (2000). HIV is no longer perceived as inevitably fatal, but as a disease that is potentially manageable on a multiple decade timescale. *HIV/AIDS*, 31-35.

818 Venerosi A., Cirulli F., Lil'p I.G., Fiore M., Calamandrei G., Alleva E. (2000). Prolonged perinatal exposure to AZT affects aggressive behaviour of adult CD-1 mice. *Psychopharmacology*, **150**: 404-411.

819 Venturini A., Colasanti M., Salvati L., Gradoni L., Ascenzi P. (2000). Nitric oxide inhibits falcipain, the Plasmodium falciparum trophozoite cysteine protease. *Biochemical and biophysical research communications*, 267: 190-193.

820 Venturini A., Salvati L., Muolo M., Colasanti M., Gradoni L., Ascenzi P. (2000). Nitric oxide inhibits cruzipain, the major papain-like cysteine proteinase from trypanosoma cruzi. *Biochemical and biophysical research communications*, **270**: 437-441.

821 Vescio M.F., Giampaoli S. (2000). Cardiovascular risk factors and occupational in Italy. In: *Proceedings of the "3. International congress on coronary artery disease"*. Lyon, October 2-5, 2000. B.S. Lewis, D.A. Halfon, M.Y. Flugelman, P. Touboul (Eds). Bologna, Monduzzi Editore. p. 307-312.

822 Viganò A., Vella S., Saresella M., Vanzulli A., Brincalli D., Di Fabio S., Ferrante P., Andreotti M., Pirillo M.F., Dally L.G., Clerici M., Principi N. (2000). Early immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in HIV-infected children correlates with the increase in thymus volume. *AIDS (London)*, 14: 251-261.

823 Villa L., Pezzella C., Tosini F., Visca P., Petrucca A., Carattoli A. (2000). Multiple-antibiotic resistance mediated by structurally related IncL/M plasmids carryng an extended-spectrum beta-lactamase gene and a class 1 integron. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **44**(10): 2911-2914.

824 Violante N., Senofonte O., Marsili G., Meli P., Soggiu M.E., Caroli S. (2000). Human hair as a marker of pollution by chemical elements emitted by a thermoelectric power plant. *Microchemical journal*, 67: 397-405.

825 Vitale A. (2000). Tre regole del passato per il futuro della ricerca con gli animali. *Arco di Giano: rivista di medical humanities*, 23: 169-172.

826 Vitelli G.L., Condorelli G.L., Lulli V., Hoang T., Luchetti L., Croce M.C., Peschle C. (2000). A pentamer transcriptional complex including tal-1 and retinoblastoma protein downmodulates c-kit expression in normal erythroblasts. *Molecular and cellular biology*, **20**(14): 533-5342.

827 Viti V. (2000). Le tecniche diagnostiche per immagini. In: *Seminario recenti tematiche in medicina "9. Settimana della cultura scientifica e tecnologica"*. Roma, 26 marzo 1999. A cura di C. Bedetti, D. Guerrera. Roma, Istituto Superiore di Sanità. p. 31-38.

828 Viti V. (2000). L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità in materia di assicurazione di qualità in radioterapia. *Radioterapia oncologica*, 5(3): 2-3.

829 Vittozzi L., Gemma S., Sbraccia M., Testai E. (2000). Comparative characterisation of CHC13 metabolism and toxicokinetics in rodent strains differently susceptible to chloroform carcinogenicity. *Environmental toxicology and pharmacology*, **8**: 103-110.

830 Vollono C., Bastone A., Mossini E., Zamboni R., Beruffi M. (2000). L'informazione della popolazione sui rischi di incidente rilevante. In: *La valutazione del rischio d'area. Il caso dell'area industriale di Mantova*. A cura di G. Marsili. Milano, Franco Angeli. p. 263-299.

831 Vollono C., Latella R., Bastone A. (2000). Risk communication: a still open question. Proceedings of ESREL 2000, SARS and SRA-Europe annual conference. Edimburgh, May 15-17, 2000. In: *Foresight and precaution.* M.P. Cottam, D.W. Harvey, R.P. Pape, J. Tait (Eds). Rotterdam, A.A. Balkema. Vol. 1. p. 43-47.

832 von Hunolstein C., Aggerbeck H., Andrews N., Berbers G., Fievet-Groyne F., Maple C., Olander R.M., Roux M., Tischer A. (2000). European sero-epidemiology network: standardisation of the results of diphtheria antitoxin assays. *Vaccine*, **18**: 3287-3296.

833 von Hunolstein C., Rota M.C., Alfarone G., Ricci M.L., Salmaso S., Italian serology working group. (2000). Diphtheria antibody levels in the Italian population. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, **19**: 433-437.

834 von Hunolstein C., Teloni R., Mariotti S., Recchia S., Orefici G., Nisini R. (2000). Synthetic oligodeoxynucleotide containing CpG motif induces an antipolysaccharide type-1-like immune response after immunization of mice with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *International immunology*, **12**(3): 295-303.

835 Vuotto M.L., De Luna R., Ielpo M.T.L., De Sole Pasquale, Moscatiello V., Simeone I., Gradoni L., Mancino D. (2000). Chemiluminescence activity in whole blood phagocytes of dogs naturalyy infected with Leishmania infantum. *Luminescence 2000*, **15**: 251-255.

836 Walsh D.T., Perry V.H., Minghetti L. (2000). Cyclooxygenase-2 is highly expressed in microglial-like cells in a murine model of prion disease. *Glia*, **29**: 392-396.

837 Webster R.G., Campitelli L., Krauss S., Shortridge K., Fioretti A., Guan Y., Peiris M., Donatelli I. (2000). Are chickens playing an increasing role in the ecology of influenza viruses? In: *Proceedings of the 5. International congress of the european society for veterinary virology.* Brescia, 27-30 agosto 2000. E. Brocchi, A. Lavazza (Eds). p. 34-37.

838 Wieser A., Mehta K., Amira S., Aragno D., Bercea S. (2000). The second international intercomparison on EPR tooth dosimetry. *Radiation measurements*, **32**: 549-557.

839 Wieser A., Onori S., Aragno D., Fattibene P., Romanyukha A., Ignatiev E., Koshta A., Skvortzov V., Ivannikov A., Stepanenko V., Chumak V., Sholom S., Haskell E.H., Hayes R.B., Kenner G.H. (2000). Comparison of sample preparation and signal evaluation methods for EPR analysis of tooth enamel. *Applied radiation and isotopes*, **52**: 1059-1064.

840 *Workshop. Aspetti sanitari della problematica dei cianobatteri nelle acque superficiali italiane.* (2000). A cura di E. Funari. Roma, 16-17 dicembre 1999. Roma, Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 00/30). 151 p.

841 Zaccaria M.L., De Stefano M.E., Gotti C., Petrucci T.C., Paggi P. (2000). Selective reduction in the nicotinic acetylcholine receptor and dystroglycan at the postsynaptic apparatus of mdx mouse superior cervical ganglion. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, **59**(2): 103-112.

842 Zardi E., Petrarca V., Pozio E., Uwechie V., Tamburrini A., Laghi V. (2000). A case from India of neurocysticercosis responsive to albendazole treatment. *Parasite (Paris)*, **7**: 54-59.

843 Zbilut J.P., Giuliani A., Webber C.L. (2000). Recurrence quantification analysis as an empirical test to distinguish relatively short deterministic versus random number. *Physics letters. A*, **267**: 174-178.

844 Zbilut J.P., Webber C.L., Colosimo A., Giuliani A. (2000). The role of hydrophobicity patterns in prion folding as revealed by recurrence quantification analysis of primary structure. *Protein engineering*, 13(2): 101-106.

845 Zerr I., Pocchiari M., Collins S., Brandel J., de Pedro Cuesta J., Knight R., Bernheimer H., Cardone F., Delasnerie-Lauprete N., Cuadrado Corrales N., Ladogana A., Bodemer M., Fletcher A., Awan T., Bremon A.R., Budka H., Laplanche J.L., Will R.G., Poser S. (2000). Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 55: 811-815.

846 Zeuner A., Ricci-Vitiani L., Conticello C., De Maria R. (2000). Death in 2000 ways. *Cell death and differentiation*, 7: 1140-1144.

847 Zimatore G., Giuliani A., Parlopiano C., Grisanti G., Colosimo A. (2000). Revealing deterministic structures in click-evoked otoacoustic emissions. *Journal of applied physiology (Bethesda)*, 88: 1431-1437.

848 Zoraqi G.K., Paradisi S., Falbo V., Taruscio D. (2000). Genomic organization and assignment of VAMP2 to 17p12 by FISH. *Cytogenetics and cell genetics*, 89: 199-203.

849 Zuccaro P. (2000). Stupefacenti per legge. *Tempo medico*, 665: 1-2.

INDICE DEGLI AUTORI DELLE PUBBLICAZIONI

Abbate M. 10
Abbracchio M.P. 125, 196, 197, 338
Abbritti G. 478
Abdel-Muhsin A. 518
Abdel-Wahab A. 518
Abranches P. 271
Abrescia N. 30
Accarisi E. 82
Accattoli M.P. 478
Accorinti L. 52
Accorsi S. 438
Achene L. 466
Adam M. 11
Adamo B. 746
Ade P. 342
Adlerberth I. 12
Adone R. 206
Adorini L. 27, 28, 29
Adriani D. 248, 648
Adriani W. 13, 457
Affabris E. 799
Affinito C. 288
Aggerback H. 293
Aggerbeck H. 832
Agnesod G. 113
Agostoni C. 14, 15
Ahmad J. 57
Aiuti F. 331
Akena S. 438
Alano P. 518, 707, 745
Albanese S.B. 412
Alberani V. 16, 17, 446
Albergo G. 18, 82
Alberici F. 136
Albini A. 19
Alderisio M. 129
Alessandrelli M. 162, 164, 165, 167
Alessandrini L. 20, 21
Alexander J. 287
Alfani E. 22
Alfarone G. 833
Alimonti A. 23, 24, 108, 109, 166, 213, 586, 628
Alleva E. 25, 26, 149, 204, 325, 344, 717, 818
Almici C. 585
Aloe L. 325, 717
Aloisi F. 27, 28, 29, 227, 279, 557
Aloisi M.S. 30
Alperovitch A. 455
Altamura C. 81, 84, 147
Altman J.D. 92
Alvar J. 271
Alves M. 31
Amadeio R. 133
Amadio L. 657, 661
Amadori S. 201, 334
Amato C. 324
Ambrosetti M. 525
Ambrosini A. 196
Ambrosio C. 32
Ambrosio R. 254
Ambruzzi A.M. 33, 109
Amicarelli F. 39
Amici R. 331
Amira S. 838
Ammassari A. 331
Ammazzalorso P. 49
Ammendolia M.G. 215, 273, 311, 784
Amodeo A. 410, 411
Amone J. 438
Anastasio M.P. 321
Andrea L. 280
Andreasi Bassi M. 34, 35, 83, 393
Andreoni M. 679, 681
Andreotti M. 137, 330, 331, 809, 822
Andreozzi S. 289, 753
Andrews N. 832
Andriani A. 764
Anemona A. 787
Angarano G. 239
Angeloni A. 36
Angeloni S. 665
Angelucci F. 325
Angrisani L. 244
Annunziato F. 37
Anselmi C. 38
Antigoni I. 641
Antinori A. 239
Antonelli A. 717
Antonelli F. 39
Antonozzi I. 40
Antunes F. 31, 271, 533
Aquilani S. 604
Aquilina G. 41, 106, 327
Ara C. 39
Aragno D. 42, 247, 310, 570, 838, 839
Arancia G. 43, 150, 284, 459, 521, 536, 537
Arbyn M. 535
Arcà G. 173
Arcà M. 44
Arcella D. 460
Arceri D. 244
Arciola C.R. 540
Ardito R. 464
Argentini C. 45, 673
Arlotti M. 678
Arpino C. 677
Ascenzi P. 819, 820
Aschenauer E.C. 46
Ascione T. 347
Ascoli V. 47
Attili A.F. 379

Attorri L. 712, 713
Aulicino F.A. 49, 50, 51, 462
Aureli P. 52, 53, 360, 529, 651
Ausiello C.M. 54, 55, 56, 177
Autrup H. 751
Avellino C. 272, 712, 713
Averna M. 104
Awan T. 845
Azario L. 571, 634
Baandrup J. 57
Baccarini S. 568
Bacosi A. 579
Badoni G. 602, 605
Baggio G. 542
Baglio G. 58, 290, 753
Baj G. 56
Balaras A. 59
Balata M. 39
Baldassarri L. 60, 311, 540, 600
Baldi L. 532
Baldini M. 61, 424, 460
Balducci G. 388
Balducci M. 256, 630
Ballada D. 113
Ballard T. 62
Ballarini P. 741
Ballerini L. 333, 416
Balocchini E. 515, 765
Balzi D. 243
Bangsborg J.M. 341
Banini L. 49
Barbante C. 198, 724
Barbaro V. 11, 36, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 119, 192, 322, 410,413, 414, 415, 416
Barberi T. 754
Barbi C. 542
Barbieri D. 196
Barbieri L. 70
Barca A. 392
Barca S. 573
Barigazzi G. 255, 332
Barillà F. 44
Barillari G. 743
Barnaba V. 279
Baron S. 293
Baroncelli S. 144
Barone F. 71, 72, 73
Barone P. 260
Barone R. 342
Barone Tonghi L. 571
Baroni M.C. 364
Barra D. 392
Barrucci S. 146
Barsotti P. 657
Bartoli G. 649
Bartoli U. 649
Bartolini P. 11, 36, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 118, 119, 192
Bartolomei M. 74
Bartolotta A. 246
Barton H. 75
Barton S.E. 534
Basagana X. 632
Baserga M. 40
Basile S. 113
Bassetti D. 359
Bassetti M. 359
Bassi G. 638
Basso G. 641
Bastone A. 76, 830, 831
Batisti D. 591
Batter V. 77
Battistini A. 208
Battistoni A. 115
Bauer T. 419
Beccaloni E. 78, 79
Beccati D. 535
Becchi A. 253
Bedetti C. 223
Bedford M. 750
Bedini R. 18, 80, 81, 82, 83, 84, 146, 147, 393
Bedogni G. 145
Beer-Borst S. 85, 86
Beernaert H. 87
Begusova M. 71
Belardelli F. 1, 19, 216, 217, 218, 305, 306, 316, 365, 465, 505, 513, 596, 716, 725, 726, 800
Belisario F. 335
Bell C.M.J. 358
Bella A. 171, 237, 282, 700
Bellelli A. 88
Belli M. 39, 89, 90, 91, 113
Belli R. 144, 274
Belli S. 278, 363
Bellino L. 113
Bellucci C. 11, 49
Belz G.T. 92
Benagiano G. 93, 94, 95, 96, 425, 434
Benassi M. 63, 64
Benatti F. 226
Benedetti M. 371
Benelli R. 19
Bengra C. 524
Benigni R. 97, 98, 99, 100, 384, 385
Beninati C. 101
Berbers G. 293, 599, 832
Bercea S. 838
Berger K. 455
Bernabei S. 744
Bernander S. 341
Bernardini G. 235
Bernardis F. 648
Bernardo A. 102
Bernarducci R. 36, 103, 370
Bernheimer H. 845
Bernstein M. 85, 86, 123
Berrino F. 357, 358, 589
Berry A. 204

Berti T. 40
Bertoldi S. 631
Bertolini S. 104, 154, 266
Berton E. 761
Beruffi M. 830
Besozzi G. 525, 543
Bettega D. 89
Betti M. 144
Biagini W. 250
Bianchi N. 46
Bianco E. 514
Bianco G. 161
Bianco P. 443
Biffi M. 118, 119
Bignami G. 105
Bignami M. 41, 106, 190, 327, 566
Binelli A. 809
Biondi M. 50
Birago C. 577
Bisaglia M. 107, 541
Biselli R. 235
Bishop J.W. 57, 535
Bisso G.M. 516, 642, 643
Bistoni F. 662, 663
Blaco R. 703
Blasetti F. 47
Blaxhult A. 534
Blok H. 419
Blotta I. 104, 154
Bocca B. 23, 108, 109, 166, 213, 586, 628
Boccanera M. 101, 248, 648
Boccia G. 319
Bocciarelli A. 635
Boccolini D. 281, 699
Bochicchio F. 59, 110, 111, 112, 113, 691
Bodemer M. 845
Boei J.J.W.A. 480
Boersma D.J. 419
Boirivant M. 114
Bolasco A. 259
Bolzan C. 250, 564, 565, 691, 692
Bona R. 567
Bonaccorsi di Patti M.C. 115
Bonadonna L. 48, 116, 117, 130, 522, 523
Bonafè M. 541, 542
Bonazzi L. 30, 331
Bonfiglio T.A. 57
Bongers J. 132
Boniglia C. 14, 15
Bonini S. 508
Bono M. 19
Bonomi M. 110
Bordi F. 284
Borghi P. 800
Borghi V. 226
Boriani G. 118, 119
Borio R. 695
Borioni A. 120
Boros S. 152, 219, 629, 742
Borrello P. 78, 121
Borsetti A. 122, 144, 689
Borst-Beer S. 123
Bortot P. 710, 711
Boschini A. 741
Botta R. 418
Bottari E. 721, 722
Botti B. 542
Botti C. 210
Bottoni P. 314
Boucher C.A.B. 797
Bovin N.V. 509, 531
Boyde A. 443
Bozza A. 474
Bracci L. 726
Brack-Werner R. 227
Brambilla F. 364
Brambilla G. 124
Brambilla L. 551
Brambilla R. 125
Brambullo M. 133
Branca M. 57, 126, 127, 128, 129, 535
Brancaccio A. 464, 704
Branch P. 41
Branchi I. 149, 325
Brandel J. 131, 845
Branzi A. 118, 119
Bremon A.R. 845
Breteler M.M.B. 455
Briancesco R. 116, 130
Brincalli D. 822
Bromuro C. 200
Brouqui P. 672
Brown P. 131
Bruckner L. 132
Brufani C. 658
Brun-Vézinet F. 432
Brunetto M.R. 347
Bruno C. 47, 591
Bruno M. 133, 134, 283, 458
Bubbico R. 135
Bucci I. 40
Bucci S. 110, 113
Bucciardini R. 136, 137, 330, 331, 809
Budka H. 845
Bugarini M. 681
Buongiorno A.M. 635
Burgio A. 753
Burnie J.P. 648
Burroni M. 40
Busani L. 138, 155, 466
Businco L. 139
Buttari B. 573
Buttinelli G. 324
Buttò S. 144, 207, 295, 298
Cabaj W. 140
Cacchioli E. 482
Caccia B. 141
Cacciò S. 142, 143

Caciolli S. 286, 447
Cafaro A. 144, 296, 297
Cafolla A. 145
Caggese L. 239, 543
Caglio M. 176
Caiazza S. 34, 35, 81, 84, 146, 147, 600
Caimi S. 163, 198
Caiola S. 148, 236, 244, 635
Cairns J.S. 437
Calamandrei G. 149, 684, 818
Calandra S. 104, 154, 266
Calcabrini A. 150, 521, 536, 537
Calcagnile A.S. 240
Calcagnini G. 11, 65, 66, 67, 119, 192
Calzolari P. 89
Camanini C. 118, 119
Cametti C. 284
Camilli R. 143
Camma C. 142
Camoni L. 151, 152, 353
Campa A. 90, 153
Campa P.P. 44
Campagna F. 44, 409
Campanella C. 169
Campanelli M. 552
Campisi S. 172
Campitelli L. 255, 287, 288, 837
Campos Venuti G. 111
Camurri A. 196, 197, 338
Cancedda R. 443
Canini I. 305
Cannizzaro S. 710, 711
Cantafora A. 104, 154, 266, 379, 503
Cantarutti L. 519
Canzona F. 240
Capitani G. 46
Capo C. 195
Capocaccia L. 379
Capocaccia R. 357, 358, 377, 520, 589
Capodaglio G. 198, 724
Caporale R. 798
Cappa M. 272
Cappai M. 113
Cappelletti C. 744
Cappiello G. 126, 127
Capri M. 542
Capriglione T. 169
Caprilli F. 386
Caprioli A. 138, 155, 222, 267, 466, 576, 729
Caputo A. 144
Carattoli A. 156, 157, 823
Caravita di Toritto T. 201
Carbone V. 527
Carboni M. 278
Carchini G. 158
Cardi E. 225
Cardone F. 159, 845
Carelli G. 424
Carere A. 160
Carere M. 49, 50
Carfagna P. 161
Cargnel A. 30, 331
Carlei D. 743
Carlini E.A. 214
Carlone S. 761, 762
Carniel A. 136
Carnovale Scalzo C. 47
Caroli D. 53
Caroli M. 33
Caroli S. 23, 24, 75, 87, 108, 109, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 198, 213, 241, 356, 586, 628, 724, 739, 740, 824
Caronna R. 379
Caroppo C. 283
Carosi A. 284
Carosi G. 331
Carotenuto R. 169
Carotti D. 412
Carpenter C.C.J. 170
Carpinelli G. 397, 442
Carpinetta E. 695
Carratù B. 14, 15
Carrì M.T. 115
Carrieri P. 171, 741
Carru C. 266
Carta C. 172
Carta S. 265, 568
Carter P. 46
Caruso U. 40
Casacchia M. 664
Casadevall A. 648
Casale P. 280
Casalino C. 46
CASCADE collaboration 174, 175
Casella P. 176
Caselli A. 370
Cashman N. 131
Casieri C. 442
Casparrini G. 265
Cassio A. 40
Cassone A. 54, 101, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 248, 392, 451, 525, 648, 786
Cassone M. 161
Castella A. 183
Castellani Pastoris M. 224
Castellet y Ballara G. 482
Castelli C. 703
Castelli F. 678
Castellini P. 456
Castellino N. 424
Castle P. 132
Castrucci M.R. 92, 509, 531
Catania S. 767
Catasta P.F. 184
Catchpole M.A. 796
Catena A. 185
Catena G. 185
Cattabeni F. 125, 196
Cattani G. 186, 187, 481, 483, 485

Cattaruzza M.S. 188, 189, 574, 575
Cavaliere M. 225
Cavalieri M. 342
Cavalieri P.G. 184
Cavalieri R. 240
Cavallieri F. 243
Cavallo R.A. 283
Cavariani F. 186
Cavedagna D. 540
Ceccherini Silberstein F. 227
Cecchini M. 198
Ceccotti S. 41, 190
Cedrone L. 244
Celano E. 426
Celentano E. 589
Cellai C. 798
Cellai L. 72, 73
Cellini L. 191
Cenci T. 124
Censi F. 65, 66, 192
Censini S. 732
Centini M. 38
Centro di coordinamento e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS 6, 7
Cera F. 89
Cereseto A. 743
Cernuto F. 552
Cerone R. 40
Cerquetti M. 12, 194, 195
Cerruti Sola S. 258
Cerù M.P. 39
Ceruti S. 125, 196, 197, 338
Cerutti S. 192
Cervenakova L. 131
Cescon P. 198, 724
Cesinaro S. 369
Chelbi-Alix M.K. 799
Chelucci C. 20
Chem Galarini R. 124
Chersi A. 199, 368
Cherubini G. 110, 113
Cherubini R. 89, 91
Chiacchiararelli L. 435
Chiani P. 200, 786
Chiantore Maria V. 799
Chiappino G. 184
Chiaramonte C. 482
Chiaramonte M. 347
Chiaretti G. 116
Chiarotti F. 158, 274
Chierici E. 744
Chierici R. 33
Chiesi A. 533, 534
Chinzari P. 267
Chiodo F. 164, 354
Chirletti P. 379
Chistolini P. 340, 443, 511, 512, 698
Christophi N. 461
Chumak V. 839
Ciaffoni F. 714
Ciammarughi R. 331
Cianciulli P. 201
Cianetti L. 754
Cianfriglia M. 150, 328, 537
Ciapetti C. 598
Ciardullo A.V. 589
Ciarrocchi S. 203
Ciatti R. 40
Cicalò A. 38
Ciccaglione A.R. 202
Ciccaglioni G. 572
Ciccolallo L. 710, 711
Ciccolella C. 743
Ciccozzi M. 514, 765
Ciceroni L. 203
Cicoira O. 532
Cinco M. 203
Cingolani A. 331
Cini C. 604
Ciofi degli Atti M.L. 194, 238, 787
Cioni M. 40
Ciotta C. 190
Cipriani R. 658
Ciranni Signoretti E. 5, 38
Cirulli F. 204, 205, 818
Cisbani E. 46, 419, 755
Cisterna R. 271
Cittadini A. 464
Ciuchini F. 206
Ciutti F. 744
Civenti G. 703
Clausing P. 87
Clerici M. 207, 274, 822
Clotet B. 432, 534, 797
Cocchi M. 703
Coccia A.M. 121, 130
Coccia E.M. 208
Cocuzza C. 176
Coebergh J.W.W. 358
Cohen A. 40
Colafarina S. 39
Colangeli V. 239, 679
Colangelo P. 146
Colasanti M. 819, 820
Colella D. 280
Coleman M.P. 357
Colicchia D. 113
Collaborating group 474
Collaborative group on AIDS Incubation and HIV Survival 209
Collaborative study group 706
Collaco L.M. 535
Collignon A. 12
Collins S. 845
Collins S.J. 131
Colombo M.P. 725
Colosimo A. 384, 385, 844, 847
Colotto M. 244
Colozza C. 684
Colucci A. 467

Colucci M. 597
Columba-Cabezas S. 27
Colussi C. 327
Coluzza C. 46, 284
Comba P. 47, 210, 278, 294, 363, 591
Comelli M. 780
Cometa M.F. 587
Comi R. 211
Comstock L.E. 212
Concia E. 331
Condorelli G.L. 826
Confaloni A.M. 469
Congestri R. 133
Coni E. 108, 109, 213, 214
Conte M.P. 215, 273
Conti Devirgliis L. 39
Conti L. 216, 217, 218, 305, 351, 448, 505
Conti S. 101, 219, 373, 648
Conticello C. 685, 846
Contini A. 703
Contu A. 76
Contu L. 331
Conway B. 432
Conyn-van Spaendonck M. 293, 599
Cooper D.A. 170
Coppa F. 253
Coppola A. 635
Coppola R.C. 45
Corato C. 695
Corazza I. 118, 119
Corazzi G. 717
Corazziari I. 377
Corbetta C. 40
Cordioli P. 303
Cordone S. 657, 658
Cordova R. 40
Corona R. 240
Corradetti E. 695
Corrado G. 225
Corrias A. 40
Corrias F. 144, 274
Corsi A. 379, 443
Corsinotti P. 70
Cortese C. 104, 154
Corvatta L. 585
Cosentino A.M. 232
Cosmi L. 37
Cossarizza A. 226, 542
Costa D. 412
Costa L.G. 344
Costa T. 32
Costante A. 145
Costantini C. 281
Costantini G. 232
Costantino A. 202
Cota M. 227
Cotecchia S. 32
Cotichini R. 235
Cotta Ramusino M. 97
Covacci A. 732
Cozza M. 251
Cozza R. 265
Cozzi Lepri A. 239, 386, 678
Cramer S.F. 535
Crateri S. 502
Craxi A. 366
Crebelli R. 228, 229, 230, 351, 448, 751
Crenca A. 388, 389, 772
Crescenzi M. 41, 327, 454
Crescenzi V. 231
Crescimbeni E. 386
Cresti R. 162, 164, 165, 167
Crispino A. 113
Cristiano K. 642
Cristofaro C. 113
Crobe A. 314
Croce M.C. 826
Crochi B. 448
Croci L. 232, 257, 381
Crovari P. 599, 708
Cuadrado Corrales N. 845
Cubadda F. 61
Curadi C. 139
Curtoni E.S. 434, 698
Cusan M. 767
Cutler E. 648
Cuttone G. 571
D'Addario A. 253
D'Agnolo G. 233, 234, 559
D'Agostini A. 152
D'Agostino G. 513
D'Aignaux J.H. 131
D'Alessio G. 474
D'Aloja P. 20, 567
D'Amato C. 331
D'Ambrosio F. 590
D'Amelio R. 235
D'Amico C. 543
d'Amico M. 747
d'Amore A. 236
D'Ancona F. 171, 237, 238, 701
D'Aquila R.T. 432
D'Archivio M. 568
D'Argenio P. 474
D'Arminio Monforte A. 30, 239, 678
D'Avenio G. 69, 322, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417
D'Errico M. 240
D'Ettorre G. 530
D'Ilio S. 75, 162, 164, 165, 167, 241
D'Innocenzio F. 187
D'Orazi A.L. 532
D'Ostilio S. 113
Da Cas R. 519
Da Gai R. 115
Dagna Baricarelli F. 750
Dal Maso L. 242, 243, 741
Dalgleish A. 274

Dalla Vecchia M. 89, 91
Dally L.G. 822
Damhuis R.A.M. 358
Danese C. 244
Daniele C. 10, 69, 322, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417
Dante V. 245
Daru E. 253
Das K. 750
Davey D.D. 535
Davidkin I. 599
De Angelis C. 246, 247, 571, 634
De Angelis G. 62, 80, 146
De Angelis S. 568
De Bac C. 444
De Berardis B. 592
De Bernardis F. 101, 248
De Biaggi M. 249
De Cani C. 176
De Castro P. 16, 17, 446
De Chiara G. 52
De Clercq E. 797
De Felice P. 250
De Ferrari F. 435
De Girolamo G. 105, 251, 252, 253, 660, 676
de La Torre R. 581
De Leo D. 253
De Leo R. 46, 419, 755
De Luca A. 239, 678
De Luca F. 442
De Luna R. 254, 835
De Magistris M.T. 350
De Marco A. 39
De Marco M.A. 255, 332
De Maria R. 685, 756, 846
De Martinis C. 635
De Martino M. 256, 630
De Medici D. 232, 257, 381
De Mei B. 237
de Melker H. 293
De Nardo P. 258
De Orsi D. 38, 259, 348, 349
De Pasquale F. 260
De Paula U. 247
de Pedro Cuesta J. 845
De Rienzo B. 136, 226
De Sanctis E. 46
De Santi A. 261, 262
De Santis M. 278
De Schepper D. 46
De Simone R. 27
De Sole Pasquale 835
De Stefano D. 324
De Stefano F. 598
De Stefano M.E. 841
De Vincenzi M. 263, 264, 383
De Vita R. 265
De Vries H. 419
Deaglio S. 56
Declich S. 207, 438
Dedet J.P. 271
Deeva I. 476
Deiana L. 266
Del Bufalo D. 521
Del Corno M. 305, 306
Del Giudice M.R. 120
Del Giudice P. 510
Del Grosso F. 19
Del Grosso M.F. 161, 267, 732
Del Guercio M. 36
Del Poeta G. 585
Del Principe D. 476, 760
Del Serrone P. 268
Delasnerie-Lauprete N. 845
Delise M. 300, 554
Della Guardia P. 379
Della Libera S. 116, 130
Della Mea M. 710
Della Seta M. 269
delle Canne S. 634
Delle Femmine P. 163, 198
Delle Monache F. 587
Delogu A. 36, 68
Delogu M. 255
Delsignore R. 364
Demeter L.M. 432
Demicheli V. 171
Denaro M. 424
Deniau M. 271
Dente M.G. 270
Dentico P. 45
Depaquit J. 461
Dereure J. 271
Desideri D. 695
Desjeux P. 271
Desmyter J. 797
Dettori G. 203
Dettori S. 45, 673
Devangelio E. 40
Devoti G. 780
Di Benedetto G. 417
Di Benedetto R. 214, 503, 747
Di Biase A. 272, 712, 713
Di Biase A.M. 215, 273
Di Candia M. 572
Di Caprio D. 346
Di Carlo A. 386
Di Carlo B. 54, 56
Di Carlo S. 579, 581
Di Cunto M. 52
Di Domenicantonio R. 47
di Domenico A. 448
Di Domenico M. 158
Di Donato R. 410, 411, 412
Di Fabio S. 274, 409, 822
Di Felice G. 114, 139
Di Fiore B. 777
Di Giacomo C. 764
Di Giannatale E. 267
Di Giovannandrea R. 282

Di Liberto D. 756
Di Lonardo A. 249
Di Luca M. 275, 699, 700
Di Marco G. 276
Di Mario U. 657, 658, 661
Di Muccio T. 277
Di Nallo A.M. 63, 64
Di Paola M. 278, 591
Di Pasquale I.R. 304
Di Pasquale M. 108, 109, 214
Di Pasquale S. 257
Di Pucchio T. 716, 726
Di Rosa F. 279
Di Silverio F. 280
Di Stasio E. 704
Di Tommaso F. 464
Di Trani L. 287
Di Virgilio A. 279
Dia I. 281
Diana L. 282
Dianzani F. 678
Dickhoff W.H. 755
Didona B. 240
Dini V. 90, 91
Diociaiuti M. 195, 284, 285, 537, 592
Divizia M. 232
Djordjadze V. 46
Dogliotti E. 190, 240, 335
Doherty B. 87
Doherty P.C. 92
Dojmi di Delupis M. 668
Dolfini E. 521
Domenici M.R. 640
Donatelli I. 255, 287, 288, 332, 509, 837
Donati S. 58, 289, 290, 291, 753
Donati V. 323
Donelli G. 191, 292, 669
Donia D. 232
Dorrucci M. 677, 679, 741
Dotto P. 252
Dracos A. 269
Dragoni F. 145
Drobniewski F. 730, 731
Duca P.G. 456
Dupuis M.L. 328
Durante M. 89
Early diagnosis of neoplasia in AIDS cooperative study group 127
Earnshaw W.C. 329
Economides P. 461
Edelmann A. 87
Edmunds W.J. 293, 599
Egaddi F. 744
Egger E. 260
Eid P. 305
Elisei W. 379
Emanuel C. 38
Ensoli B. 37, 122, 144, 295, 296, 297, 298, 299, 679, 681, 689, 743, 784
Equestre M. 202
Equitani F. 585
Ercolessi M. 49
Ercolini E. 284
Erlicher A. 703
Erna M. 710, 711
Errante I. 543
Errigo A. 266
Esposito G. 90
Esposito R. 226
Etienne J. 341
European infertility and subfecundity Study Group 752
European study group 77, 796
EuroSIDA study group 533, 534
Fabbri A. 292, 669
Fabiani B. 288
Fabiani M. 207, 438
Fabietti F. 300, 554
Fabris A. 466
Facelli P. 61
Fadda A. 362
Fagioli M. 799
Faguère B. 672
Fais S. 1, 301, 302, 465, 595, 596
Faivre J. 358
Falasca G. 351
Falbo V. 361, 777, 848
Falchi M. 595, 777
Falcone E. 303, 304
Falconi M. 776
Falgiani A. 39
Falleni F. 70, 133
Falzano L. 197, 292, 338
Fan Y. 311
Fanales-Belasio E. 144
Fantasia M. 321, 734, 735, 736
Fantini F. 47
Fantuzzi L. 305, 306, 365, 800
Fara G.M. 598
Farault F. 271
Farchi F. 680
Farchi G. 307, 308, 405, 738
Farina C. 309
Farina F. 756
Farré M. 581
Fasano A. 80, 669
Fattibene P. 42, 246, 310, 570, 571, 636, 839
Fattorini L. 311, 312, 525
Fausto A.M. 313
Fava G.A. 105
Fava L. 314
Favalli C. 409
Favaretto S. 89
Fazio A. 250
Fazio C. 758

Federici E. 315, 587
Federico A. 199
Federico M. 20, 21, 217, 567
Felaco F. 346
Feliciani R. 424
Ferrante M. 254
Ferrante P. 207, 822
Ferrantelli F. 20, 21, 567
Ferrantini M. 19, 316, 513, 725
Ferrarese N. 438
Ferrari C. 135, 317, 318, 498, 499
Ferrari M. 332
Ferraro T. 30
Ferrè S. 766
Ferretti E. 412
Ferretti S. 243
Ferri F. 448
Ferrigno L. 502, 508
Ferté H. 461
Feskens E.J.M. 433
Feuer E.J. 520
Fiaccadori F. 136
Fiaccavento S. 288
Fiandri M. 456
Fidanza F. 307
Fidanzio A. 634
Fievet-Groyne F. 832
Fievret-Groyne F. 293
Figà Talamanca I. 319, 320, 602, 603, 604, 605, 606, 752
Filetici E. 321
Filice G. 239, 249
Filippone B. 46
Finocchi L. 279
Fiore A. 232
Fiore F. 749
Fiore G. 40
Fiore G.B. 322
Fiore L. 88, 183, 249, 323, 324, 598
Fiore M. 325, 818
Fiore S. 88, 183, 323, 324
Fiorentini C. 197, 292, 326, 338, 669
Fioretti A. 287, 837
Fiorucci G. 799
Fiorucci G.C. 53
Fischl M.A. 170
Fitzgerald P. 535
Fiumicino S. 327, 566
Fizzano M.R. 328
Fletcher A. 131, 845
Flore P.H. 132
Floridia G. 329, 795
Floridia M. 136, 137, 330, 331, 797, 809
Foni E. 255, 332
Fontana M.C. 267
Fontenille D. 281
Forastiere F. 112, 166, 453
Forestiero R. 113
Formigari R. 333, 410, 411, 412, 416
Formisano G. 34, 35, 81, 84, 146, 147, 600
Forsblom B. 341
Forte G. 162, 164, 165, 167
Forte L. 334
Forte S. 761, 762
Forte T. 70
Fortini D. 156
Fortini M. 508
Fortini P. 335
Fortuna S. 463
Fossi E. 474
Foster Kenneth R. 336, 337
Fracasso C. 144, 207
Frache R. 724
Fradkin J. 131
Fragola V. 136, 137, 330, 331, 809
Francescangeli A. 231
Franceschi C. 107, 196, 226, 476, 541, 542, 760
Franceschi S. 242, 243, 741
Franceschini A. 744
Francesconi P. 270
Francia N. 717
Franciosa G. 52
Francisci D. 136
Franco P. 724
Franconi F. 124
Frank C. 197, 338, 339
Frank G. 456
Franke R. 99
Franzin L. 203
Fraschetti G. 83, 393
Frazzi R. 648
Frediani T. 225
Frizzera G. 113
Frontali C. 644, 645
Fronza G. 190
Frova L. 589, 753
Frullani S. 46, 419, 755
Frustagli G. 340, 511, 512, 698
Frusteri L. 277, 478
Fry N.K. 341
Fu-Tong L. 506
Fuhrer R. 455
Fulgenzi D. 689
Fumelli C. 541
Fumero R. 322
Funari E. 314, 342, 343, 840
Funaro A. 56
Fuoco R. 198, 724
Furlong C.E. 344
Furore G. 18
Fusco O. 506
Fuselli S. 749
Fusi M.L. 274
Fusi S. 245
Fuxe K. 766

Gabbianelli M. 345, 418, 754
Gabbianelli R. 115
Gabiano C. 256, 630
Gabriele A. 658
Gabutti G. 599, 708
Gaeta G.B. 346, 347
Gafà L. 243
Gagliardi L. 38, 259, 348, 349
Gagliardi M.C. 350
Gaia V. 341
Galan P. 85, 86, 123
Galante A. 157
Galante D. 346
Galassi C. 711
Galassi L. 253
Galasso R. 85, 86, 123, 589
Galati R. 351
Galeffi C. 268, 315, 352, 587
Galli G. 37
Galli L. 256, 630
Galli M.C. 436
Gallo G. 97, 515, 765
Gallo P. 151, 152, 353
Galluzzo C.M. 137, 330, 331
Galluzzo M.C. 809
Galoppi B. 213
Gambardella A.M. 52
Gambardella L. 761, 762
Gambaro M. 424
Gambaryan A. 509
Gambellini G. 313
Gandini L. 354
Gantier J.C. 461
Garbuglia A. 126, 127
Garcia O. 632
Garcinuno Martinez R.M. 356
Garibaldi F. 46, 342, 355, 419, 755
Garlaschi M.L. 194
Garofalo T. 530
Garuti R. 266
Gasparics T. 356
Gasparini N. 669
Gasperi E. 133
Gasperini L. 604
Gastaldi R. 40
Gaston A. 105
Gatell J.M. 170
Gatta F. 120, 488
Gatta G. 357, 358
Gatti G. 359
Gattuso A. 360, 651
Gaudi S. 361
Gauzzi M.C. 216, 217, 218, 305, 505, 513
Gava M. 242
Gazzani F. 362
Gazzard B.G. 170
Gelmetti V. 418
Gemma S. 829
Gensini G.F. 67, 192
Gentile G. 701
Gentile M. 707
Gentili G. 441, 516, 641, 642, 643
Geraci A. 122, 202, 274, 689
Geraci S. 223
Gerike E. 599
Geronzi P. 40
Gerosa A. 363
Gerra G. 364, 457
Gerstoft J. 797
Gessani S. 216, 217, 218, 305, 306, 365, 505, 800
Ghetti P. 724
Ghirardini A. 367
Ghisellini M. 104
Ghizzi C. 498
Giacomini E. 368, 380
Giacomozzi C. 103, 221, 369, 370, 371
Giaimo G. 372
Giaimo R. 98
Gialanella G. 89
Giamberti A. 333
Giammanco A. 787
Giammarioli A.M. 196, 197, 338, 530, 595
Giammarioli S. 33
Giampaoli S. 85, 86, 123, 307, 373, 374, 375, 433, 455, 738, 747, 821
Giampietro P. G. 139
Gianfagna A. 591
Gianfranceschi M. 360, 651
Giannini G. 137, 330, 331, 809
Giannini M. 397
Giannotti C.F. 470
Giansanti A. 153
Giaquinto C. 519
Giardina B. 464
Giardino R. 443
Giartosio A. 115
Gigantesco A. 376
Gigli A. 377, 378
Giglio L. 108, 109
Gimelli G. 329
Ginanni Corradini S. 379
Giordani L. 368, 380
Giordano A. 472
Giordano C. 72, 599, 708
Giorgi C. 156
Giorgi F. 97
Giovanazzi A. 382, 490
Giovani C. 110, 113
Giovannangeli S. 424, 700
Giovannelli L. 379
Giovannini C. 383, 503
Girardi E. 30, 437
Girelli G. 145, 767
Giuliani A. 97, 98, 99, 100, 384, 385, 843, 844, 847
Giuliani M. 126, 127, 386, 387, 450, 679, 680, 768
Giuliano M. 810

Giusti C. 755
Giustini M. 261, 388, 389, 390, 391, 772, 773, 774, 775
Glikoutou M. 681
Gloak J. 419
Glockle W. 419
Gloeckler Ries L.A. 357
Gnecchi F. 309
Goffredo E. 267
Gomez M.J. 392, 451
Gomez M.M. 586
Goracci G. 393
Gordon W.R. 535
Gori A. 543
Gotti C. 841
Governa M. 184
GRAAL Collaboration 394
Gradini R. 657, 661
Gradoni L. 254, 271, 346, 395, 396, 532, 819, 820, 835
Gramiccia M. 271, 277, 395, 461, 501
Gramiccioni L. 424
Granata F. 397
Grande S. 693, 694
Grandolfo M. 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404
Grandolfo M.E. 58, 289, 290, 291, 324, 746, 753
Greco D. 52, 405, 406, 407, 408
Gregory C. 648
Grelli S. 409
Griggi T. 530
Grigioni M. 10, 69, 322, 333, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417
Grignani F. 418
Grignoli M. 278, 363
Grillo R. 203
Grillone W. 136
Grisanti G. 564, 847
Gritti F. 239
Groep D.L. 419, 755
Grollino M.G. 265
Grossi G. 89
Gruppo Casco2000 388
Gruppo coordinamento SPES 420
Gruppo di collaborazione delle USL (SEIEVA) 515
Gruppo di lavoro del NFP italiano 467
Gruppo di lavoro FLU-ISS 421
Gruppo di ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 373, 738
Gruppo di studio delle AFP 324, 598
Gruppo di studio multicentrico DIANAIDS 126
Gruppo FLU-ISS 422
Gruppo nazionale progres 423
Gruska A. 99
Guadagnino E. 424
Guadagnino V. 45
Guan Y. 837
Guberti V. 255
Gucci P.M.B. 121
Guccione P. 333
Guerra R. 223, 286, 447
Guerrera D. 286, 447
Guidi A. 550
Guidoni L. 260, 425
Guittet M. 132
Guzzi F. 426
Guzzinati S. 243
Hakulinen T. 357
Halder M. 132
Hallander H.O. 293
Hammer S.M. 170, 432
Hamza B. 518
Han Y. 648
Hansen J.O. 46
Hanssen S.O. 59
Harris J. 632
Harrison T.G. 341
Hasenberger P. 341
Hashim S.O. 707
Haskell E.H. 839
Hayes R.B. 839
Heath A. 706
Hede R. 87
Heidrich J. 562, 563
Heimberg P. 419, 755
Heinrich J. 535
Hejdeman B. 797
Helder T. 87
Helmuth R. 155
Henderson L. 751
Hercberg S. 85, 86, 123
HERMES Collaboration. 427, 428, 429, 430, 431
Hernandez-Lopez C. 581
Hesketh L. 599
Hesselink W. 419, 755
Hi study group 194
Hilgers J. 56
Hirsch M.S. 170, 432
Hladik W. 445
Hoang T. 826
Hodgetts S. 648
Hoffman L. 653
Hoffner S.E. 730, 731
Hofman A. 455
Homan W. 143
Hommez B. 46
Houterman S. 85, 86, 433
Hugh Perry V. 836
Humbert O. 566
Hutchinson M.L. 57
Iacobelli S. 507
Iacobini C. 657, 661
Iacovacci P. 139
Iacovella N. 448
Iannace E. 412

ICONA study group 30, 239, 678
Ielpo M.T.L. 835
Ietri E. 363
Ignatiev E. 839
Illescas L.T. 57
Illidge C. 648
Imbarlina F. 113
Indovina P.L. 435, 715
Infantolino D. 45
Infuso A. 543
Intorcia M. 474
Iodice M. 46, 419, 755
Ioli A. 203
Iona E. 311
Ioppolo A. 138
Ioppolo P. 80, 81, 82, 83, 84, 147, 393
Ioppolo S. 573
Iorio E. 397
Iosi F. 273, 777
Ippolito G. 30, 126, 127, 239, 366, 437, 678, 741
Ireland D.G. 419
Iriso R. 438
Isaia M. C. 258
Italian herpes management forum 767
Italian NFP working group 439
Italian register for HIV infection in children 630
Italian SALM-NET working group 734, 735, 736
Italian seroconversion study group 242, 679
Italian serology working group 833
Iudicone P. 641
Ivannikov A. 839
Izri A. 271
Jackson H. 46
Jacobsen D.M. 170, 432
Jacomini C. 440
Jan A. 797
Jans E. 419, 755
Janse C.J. 577
Jantunen M.J. 59
Jefferson Lab hall A collaboration 782, 783
Jhala N.C. 535
Jhaveri S. 469
Johnson M.A. 533
Johnson V.A. 432
Jungback C. 132
Kaiser R. 46
Kamada H. 419
Kanesaka J. 46
Kao J.P.Y. 669
Kaou Bakary D. 681
Kapila K. 535
Karach H. 729
Karch H. 576
Karen C. 441
Karran P. 41, 106, 566
Kasper D.L. 212
Katlama C. 533, 534
Katzenstein D.A. 170
Kawaoka Y. 509, 531
Kenner G.H. 839
Keskintepe M. 524
Khoury C. 495
Kirchner S. 59
Kirkels W.J. 533
Kirkland T.N. 648
Kirsch-Volders M. 751
Kleinschmidt A. 227
Klimov A. 509
Kloppel G. 690
Knight R. 845
Knijn A. 442
Knoppel H. 59
Kobasa D. 531
Kon E. 443
Kondili L.A. 444, 474
Korkina L.G. 476, 760
Kortbeek T. 143
Koshta A. 839
Krachler M. 23, 166
Kramer G.N. 165, 167
Krauss S. 287, 837
Kreidl P. 445
Kromhout D. 433
Kuhn L. 754
Kuritzkes D.R. 432
Kuusisto S. 59
L'Abbate N. 728
La Nave E. 71
La Rocca C. 448
La Rosa G. 449, 562, 652, 672, 699
La Sala A. 56
La Valle R. 392, 451
Ladogana A. 159, 845
Lagamba L. 46
Laghi V. 842
Lagorio S. 62, 294, 453
Laguna F. 271
Lambregts-van Weezenbeek C.S.B. 730, 731
Lammardo A.M. 14
Lampugnani L. 724
Lande R. 54, 56
Lange J. 87
Langenkamp A. 350
Langheim S. 104
Lanza F. 585
Lanzara D. 703
Lanzavecchia A. 350
Lapenta C. 596, 716
Lapi P. 40
Lapikas L. 419, 755
Laplanche J.L. 845
Lasciarrea L. 40
Laserna J. 586

Latella L. 454
Latella R. 831
Launer L. 455
Laurenti F. 24
Lauria F. 30
Lauria L. 752, 753
Lauriola P. 456
Lauriola S. 40
Laverty C.R. 57
Lavia P. 777
Laviola G. 13, 205, 364, 457
Lazzarin A. 331, 678
Le Gros F.X. 132
Leardini A. 371
Leclercq C. 460
Lecoeur H. 599
Lee J.K. 750
Lefas C.C. 59
Leger N. 461
Lehn H. 87
Lelie N. 706
Lelli A. 40
Lemonie N.R. 690
Lenti L. 661
Lenzi A. 354
Leoncini F. 136, 678
Leoncini L. 126, 129
Leone G. 585
Leone L. 40, 53
Leone P. 784
Leonetti C. 327
Leto G. 657, 658, 661
Levi G. 102, 426, 557, 597, 659
Li C. 524
Li W-F 344
Li Y.J. 311
Liberti A. 33
Libianchi E. 762
Lichtenfels J.R. 555
Lichtner M. 409
Liguori F. 710, 711
Lil'p I.G. 818
Lilliu F. 40
Lillo V. 40
Linari S. 798
Lindsay D. 341
Lindvall T. 59
Ling J. 524
Lipp H.P. 473
Lipsett M. 453
Lisanti M.P. 750
Liu F.T. 657, 661
Lo Nigro S. 571
Lo Noce C. 85, 373
Lo Presti E. 47
Lobello S. 347
Lobrich M. 771
Lochouarn L. 281
Logozzi M. 301, 595, 596, 716
Loizzo A. 124, 236
Lolos G. 419
Lomanto D. 379
Lombardi M. 695
Lona E. 525
Lopalco L. 207
Lopez A. 343, 578, 588, 633
Lopez Velez R. 271
Lora A. 703
Lorenzini P. 463
Lorini R. 40
Losasso C. 464
Loveday C. 432
Lozupone F. 301, 465, 595
Lucangeli C. 138, 466
Lucarelli S. 225
Lucaroni F. 139
Lucchetti L. 345
Lucena P. 586
Lucenti P. 139
Luchetti L. 418, 826
Lucia P. 244
Luciani A.M. 260
Luciani F. 301, 465, 595
Lucisano A. 254
Ludovisi A. 461
Lukwiya M. 207, 438
Lulli V. 826
Luna M. 586
Lundgren J.D. 533, 534
Lupidi R. 203
Lusis A.J. 344
Lustig S. 586
Luzi A.M. 151, 152, 353, 467
Luzzati A.L. 368
Luzzi I. 157, 225, 309, 324, 468
Lyckman A.W. 469
Ma R. 586
Macchi B. 409
Macchia G. 704
Macchia I. 144
Macchia T. 364, 470, 471, 773
Maccioni G. 103, 369
Macellari V. 93, 103, 221, 340, 362, 369, 370, 371, 472, 511, 512
Macioce P. 750
Macioce R. 65
Macrì A. 124, 138, 466
Madle S. 751
Maffei A. 52
Maffeis C. 33
Magara F. 473
Maggi E. 37
Maggi T. 101
Maggiolo S. 113
Maggiorella M.T. 144
Magliani W. 101, 648
Magliano L. 551, 552
Magnani C. 210, 710, 711
Magnani F. 568
Magnani T. 317
Magnoni M. 110, 113

Maialetti F. 263
Maini A. 386
Maio G. 474
Maiolini B. 744
Maisto A. 346
Majori G. 701
Majori M. 81, 147
Malavasi F. 56
Malchiodi Albedi F. 475
Malczewski A. 140
Malesani F. 382
Malkovsky M. 437
Mallone S. 112
Malorni W. 107, 125, 196, 197, 216, 217, 218, 338, 476, 503, 505, 507, 513, 530, 541, 542, 595, 759, 760, 761, 762, 799
Manara A. 203
Mancini L. 173, 317, 440, 477, 744
Mancino D. 835
Mancioppi S. 372
Manconi P.E. 678
Mandelli F. 585
Mandolini D. 237, 708
Manetti L.L. 635
Manetti R. 37
Manfredi R. 260
Manfrin A. 267
Mangelli L. 253
Mangieri E. 44
Mangone L. 243
Manna A. 585
Manna F. 348
Mansi A. 478
Mansueto S. 203
Mantovani A. 227, 757
Maple P.A.C. 293, 832
Maras B. 392
Marcacci M. 443
Marcandalli S. 703
Marcantonio C. 202
Marcelloni A.M. 478
Marchès O. 576
Marchesini R. 89
Marchetti A. 695
Marchetti M. 273, 784
Marchi A. 141
Marchiaro G. 53
Marchiori E. 133, 283
Marchisone C. 19
Marcomini F. 649
Marcon F. 480
Marconi A. 186, 187, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 528
Marcuccio L. 203
Margutti P. 573
Mari A. 487
Mariani M. 665, 666
Marinaro M. 350
Marinelli S. 488, 705
Marini M. 114
Marino G. 527
Marinucci M. 277, 699
Mariotti S. 307, 834
Mariotto A. 377, 489, 520
Mariutti G.F. 382, 399, 490, 491, 492, 493, 494
Maroccia E. 148, 236, 635
Maroli M. 277, 313, 478, 487, 495, 496, 497, 532
Marongiu C. 171
Maroni M. 59
Marranzano M. 50
Marsigliante S. 557
Marsili G. 76, 318, 452, 498, 499, 500, 748, 749, 824
Marson C. 253
Martel J.L. 155
Martignani C. 118, 119
Martin I. 443
Martin-Sanchez J. 501
Martinelli S. 41, 327
Martinez-Garcia C. 358
Martini S. 104
Martucci V. 113
Marty P. 271
Marzi M. 136, 137
Marziali G. 208
Marziano M.L. 600
Marzola P. 260
Marzolini A. 514, 515, 765
Marzolini F. 502
Masella B. 418
Masella R. 214, 272, 476, 503, 760
Masi A. 30
Masiello L. 19
Masini L. 134, 585
Masocco M. 219
Massa A. 201, 345
Massella M. 137, 330
Massi P. 304
Mastino A. 409
Mastrantonio A. 49
Mastrantonio M. 278, 591
Mastrantonio P. 54, 55, 177, 194, 195, 292, 504, 590, 758, 787
Masturzo P. 266
Matarrese P. 216, 217, 218, 505, 506, 507, 513, 595, 761, 762, 799
Matheron S. 271
Matos O. 31
Matranga D. 98
Matricardi P.M. 508
Matrosovich M. 509, 531
Mattacchioni A. 247
Mattei F. 726
Mattei R. 214
Matteucci L. 40
Matthews R.C. 648

Mattia G. 20, 567
Mattia M. 141, 510
Mattucci D.A. 340, 511, 512
Matzeu M. 71, 72, 73
Mauro F. 265
Mauro L. 50
Mazzarella V. 282
Mazzarotta B. 135
Mazzei F. 71, 72, 73, 400, 435
Mazzini M. 313
Mazzocchi A. 513
Mazzolini E. 466
Mazzotta F. 30
McCormack J. 87
McCrum E. 85, 86, 123
McLaughlin J.P. 59
McLeod C. 586
McShane L. 131
Mecchia M. 513
Medda E. 289, 291, 568, 753
Medrano F.J. 271
Meert J.P. 271
Mehta K. 838
Mele A. 366, 444, 474, 514, 515, 585, 765
Mele C. 516, 643
Mele L. 585
Meli P. 373, 517, 604, 824
Mellors J.W. 432
Menconi F. 651
Menditto A. 354
Menegon M. 518, 670
Meneguz A. 463
Menghetti E. 33
Mengozzi M. 227
Menichini E. 453, 481, 483
Mennella V. 328
Menniti Ippolito F. 519
Menotti A. 307, 433
Menozzi M.G. 733
Mercuri E. 154
Merrill R.M. 520
Meschini S. 150, 521, 536
Miceli M. 641
Miceli R. 571, 634
Michaelides A. 461
Michelacci M. 456
Micheli A. 357
Michelini Z. 144
Michelucci A. 65, 67, 192
Migliaccio A.R. 22, 172, 334, 524, 798
Migliaccio G. 22, 172, 334, 524, 798
Migliore G. 126, 127, 128, 129
Migliori G. 525
Milandri C. 243
Milazzo F. 331
Miligi L. 710, 711
Milillo F. 33
Militi S. 526, 754
Miller E. 293, 599
Miller V. 534
Minach L. 110
Minciardi M.R. 744
Minerba L. 76
Minetti C. 750
Minetti M. 527
Minghetti L. 102, 836
Miniero R. 61
Minoia C. 484, 528
Minoli L. 678
Miraglia E. 585
Miraglia M. 529
Mirra M. 137, 330
Misao O. 142
Misasi R. 530
Mitnaul L.J. 531
Mizzoni V. 532
Mocroft A. 533, 534
Modesti D. 214
Modigliani S. 9
Mody D.R. 535
Moiraghi Ruggenini A. 183, 515, 765
Moldovan M. 586
Molica C. 235
Molinari A. 150, 195, 459, 536, 537, 538, 539
Molinari P. 32
Molinaro M.G. 211, 460
Monauni C. 744
Mondello F. 451
Mondovì B. 636
Monini P. 299, 679, 681, 743, 784
Montalban C. 271
Montali A. 44
Montanari G. 535
Montanaro L. 540
Montaner J.S.G. 170
Montella F. 409
Montenero A.S. 11
Monti D. 476, 541, 542
Monti E. 521
Monti W. 107
Moore P.S. 690
Morabia A. 85, 86, 123
Morabito S. 466, 576, 729
Morbiducci U. 412, 417
Morelli L. 248, 463
Morelli S. 11, 65, 67
Moretti L. 541
Moretti P. 232
Morillas-Marquez F. 501
Moro M.L. 176, 222, 525, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 730, 731
Moroni D. 153
Moroni M. 239, 331, 678
Morosini P. 105, 127, 128, 129, 376, 456, 550, 551, 552, 553, 631, 660, 664, 703
Morpurgo L. 636
Morrison G. 586
Morsilli O. 418

Moscatiello V. 835
Moschini G. 89, 91
Mosci P. 662, 663
Moskwa B. 140
Mossini E. 830
Mostardini R. 40
Motta A. 284
Morta M. 552
Motti C. 104, 154
Mottola L. 665
Moulder J.E. 336
Moya K.L. 469
Muccifora V. 46
Mudu P. 127, 129
Mulaa F. 707
Mulcahy F. 533
Muller C. E. 766
Munafò E. 184
Munoz C. 271
Muolo M. 820
Mura G. 554
Muraglia A. 443
Murrell K.D. 555, 556
Musarò M.A. 40
Muscella A. 557
Musmeci L. 70, 78, 79, 558
Mussini C. 226
Mustazza C. 120
Musti M. 602, 605, 606
Muzi G. 478
Nagata S. 226
Nair V.K. 132
Nappi E. 46
Nappi F. 37, 298
Nappi P. 440
Narciso P. 239
Nardi F. 47
Nardo T. 240
Naryshkin S. 535
Natalini B. 107
Natarajan A.T. 480
Natoli C. 506, 507
Negri D.R.M. 144
Nencini P. 675
Neri G. 253
Nesti M. 278, 591
Netti R. 38
Nicoletti M. 315
Nicolini L. 559, 560, 561
Nielsen C. 797
Niglio T. 171, 734, 735, 736
Nigra E. 136
Nilsson L.G. 455
Nisi S. 39
Nisini R. 451, 834
Nissinen A. 433, 455
Nizet V. 662
Nocera S. 636
Nockler K. 562, 563, 653
Nooonan D.M. 19
Northridge M. 85, 86, 123
Notargiacomo S. 573
Notaro M. 113
Novara O. 53
Novello F. 88, 183, 323, 324, 598
Nowak W.-D. 46
Nubling M. 706
Nuccetelli C. 111, 112, 564, 565, 691, 692, 695, 696
Nusca A. 134
Nuzzo C. 226
O'Driscoll M. 106
O'Neill T.G. 46
Obwegeser J.H. 57
Oda S. 566
Oggioni M.R. 101
Olander R.M. 293, 832
Olin P. 293, 599
Olivetta E. 20, 21, 567
Olivieri A. 40, 265, 568
Olsen S. 206
Onderwater C.J.G. 419, 755
Onori R. 569
Onori S. 42, 246, 247, 310, 570, 571, 634, 839
Orcese C.A. 543
Orefice L. 572
Orefici G. 311, 312, 525, 590, 662, 663, 834
Orengo M.A. 243
Orlandi M. 139
Orlandini S. 690
Orlando M. 479
Orsini P. 49
Ortona E. 573
Ortona L. 136, 525
Ortuno J. 581
Orusa R. 258
Osborn J.F. 58, 574
Osborne J. 575
Oswald E. 576
Ottaviani M. 522, 523
Oudkerk M. 455
Paba G. 184
Pacati F.D. 755
Pacchiarotti C. 225
Pace M. 144
Pace T. 577
Pacifici R. 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 588, 632, 633, 675
Pacilio M. 260, 571, 634
Padovani L. 265
Paduano S. 749
Paganelli R. 226
Pagano G. 476, 760
Pagano L. 585
Paganotti G. 158
Paget W.J. 796
Paggi P. 841
Paglia M.G. 518, 707
Pagliardini S. 40

Pajak A. 455
Pala S. 767
Palacios M.A. 586
Palamara G. 386
Palazzino G. 315, 587
Palladino C. 743
Palmeri A. 588
Palmery M. 587
Palmisano L. 810, 811, 812, 813
Palù G. 767
Palumbo G. 550
Panei P. 406, 638
Panella A. 369
Panichelli V. 247
Panico S. 85, 86, 123, 373, 589
Pannecouque C. 797
Pannelli F. 243
Pannitteri G. 44
Pannozzo F. 86
Pantalone C. 113, 695
Pantosti A. 212, 222, 267, 590, 732, 733
Panzini G. 274
Paoletti F. 798
Paoletti L. 184, 591, 592, 593, 594
Paolizzi M. 369
Paolizzi M.G. 479
Papa G. 319
Papoff P. 24, 724
Papoutsi A. 341
Paradisi S. 475, 690, 776, 777, 848
Parenti M. 426
Parisi A. 113, 372
Parlato S. 301, 595, 596, 716
Parlopiano C. 847
Parmiani G. 465, 513, 725
Parodi P. 61
Parolin C. 122, 689
Parolini I. 526
Parry M.J. 751
Pascucci B. 335
Pasetto R. 47
Pasqua A. 532
Pasquale G. 346
Pasquazzi C. 444
Pasquini E. 40
Pasquini L. 333
Pasquini P. 105
Passarelli A.M. 22, 334
Pastore G. 331
Pastore M. 283
Pastore V. 105
Pastorelli D. 145
Pastori C. 207
Patnick J. 57
Patrizio M. 597
Patti A.M. 598
Patussi V. 649
Pauwels J. 165, 167
Pavan A. 530
Pawlega J. 358
Pebody R.G. 293, 599
Pediconi M. 753
Pedone F. 72, 73
Pedrazzi J. 226
Peiris M. 837
Pelaz C. 341
Pelicci P.G. 418
Pellegrini G.E. 721, 722, 723
Pellegrini M. 578, 633
Pellicci P.G. 799
Pellicciari R. 107, 541
Pellissier J.F. 672
Pelosi E. 20, 345, 418, 526, 754
Pelosi S. 456
Penati V. 525
Penna C. 708
Penna G. 27
Pennelli P. 265
Pennisi C. 80
Pera A. 94
Percario Z.A. 799
Percoco A. 211
Perfumo M. 40
Perilli R. 600
Perrin L. 797
Perrino R. 419, 755
Perruzzi L. 40
Persechino A. 254
Perucci C. 330
Pes G. 104
Pes G.M. 266
Pesce A. 741
Pesce M. 700
Peschle C. 20, 345, 418, 526, 754, 826
Pesson B. 277, 501
Pestalozza S. 463
Petetti E. 246, 570, 571, 634
Petrarca V. 842
Petraroli R. 601
Petrelli G. 602
Petrelli M.G. 319, 320, 603, 604, 605, 606
Petrini C. 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627
Petrone G. 215, 273
Petrosillo N. 30
Petrucca A. 823
Petrucci F. 23, 24, 163, 166, 586, 628
Petrucci T.C. 169, 464, 704, 750, 841
Petruzzelli R. 195
Petruzzi M. 250
Pezzella C. 157, 823
Pèzzola A. 639, 640, 650
Pezzotti G. 267
Pezzotti P. 157, 219, 239, 242, 256, 629, 630, 678, 679,

681, 741, 742
Philips A.N. 239
Phillips A.N. 533, 678
Pi W. 524
Piacentini M. 542
Piantedosi D. 254
Piazza M. 136
Piazzi S. 40
Piazzola A. 89
Picardi A. 631, 660
Picci L. 707
Piccinelli R. 460
Piccinini V. 479
Piccioli Bocca A. 108, 109, 300, 554
Pichini S. 579, 581, 588, 632, 633
Piconi S. 207
Piermattei A. 260, 571, 634
Piermattei S. 111
Piernatale L. 635
Pietra V. 701
Pietraforte D. 527
Pietrangeli P. 636
Pietroiusti A. 157
Pignero A. 40
Pilloni C. 38
Pilotto L. 373
Pincelli C. 541
Pini C. 139
Pini M. 88
Pini R. 331
Pino D. 637
Pinti M. 226
Pinto A. 203, 638
Pintor A. 639, 640
Pioli R. 551
Piot B. 271
Pirillo M.F. 137, 330, 331, 797, 809, 822
Pirrera A. 121
Pisani G. 641, 642, 643, 706
Pisapia D. 703
Pisciotta L. 104, 266
Pitidis A. 388, 390, 775
Pizzi E. 644, 645
Pizzocaro P. 203
Plesner A.M. 599
Pocchiari M. 131, 159, 601, 646, 845
Podo F. 397, 442, 670
Pogacnik A. 57
Poggi A. 710, 711
Poggio A. 678
Poilane I. 12
Poli G. 89, 227
Polichetti A. 491, 607, 608, 609, 647, 710, 711, 801
Polidori G. 660
Polonelli L. 101, 648
Poltronieri E. 16, 17
Polvani S. 649
Pomati F. 342
Pons O. 710, 711
Pontieri G.M. 530
Ponz de Leon M. 358
Ponzi M. 577
Popoli P. 639, 640, 650, 766
Porrà R. 38, 349
Portus M. 271
Poser S. 845
Posteraro P. 240
Postiglione A. 104
Potenza R.L. 640
Potterveld D. 46
Pottier D. 358
Pourshaban M. 321, 360, 651
Pozio E. 140, 143, 449, 496, 555, 556, 562, 563, 652, 653, 654, 655, 656, 672, 842
Pozzi G. 101
Pradier C. 533, 741
Pradinaud R. 271
Pratlong F. 271
Preece M. 131
Pressello M.C. 310, 570
Preziosi P. 85, 86, 123
Pricci F. 657, 658, 661
Prignano G. 386
Principi N. 359, 822
Probert L. 325
Prodi A. 40
Profumo E. 573
Progetto pertosse working group 787
Proietti E. 1, 596, 726
Pruiti B. 39
Puccinelli M. 516
Puddu P. 306, 365, 800
Pugliese G. 40, 657, 661
Pugliese K. 20, 21, 567
Pugliese M. 89
Pugliese O. 199, 367, 665, 666, 667
Puig C. 632
Puliti M. 662, 663
Pulsoni A. 585
Pupa S. 465
Puzelli S. 287, 288
Quaranta M.G. 380
Quarta D. 639
Quarto R. 443
Quercia A. 186
Quero H. 271
Quintieri F. 367, 665, 666, 667
Raab S.S. 535
Rabbone I. 104
Racagni G. 196
Raffaele L. 634
Raffini E. 255
Ragni P. 515, 765
Raimondi F. 669
Rainaldi G. 715
Raineri V. 700
Ramoni C. 670, 671

Rampa P. 154
Ranque S. 672
Rapicetta M. 3, 8, 45, 202, 474, 508, 673
Raschetti R. 519, 674
Rauch S. 586
Raux M. 599, 832
Raveloson A. 701
Raverdy N. 358
Raviglione M. 730, 731
Raw G. 59
Rea P. 225
Reali L. 63, 64
Rebière I. 599
Recchia A. 585
Recchia S. 311, 590, 834
Reggio R. 639, 640, 650
Reich J. 676
Renna G. 194
Repacholi M.H. 337
Restagno G. 40
Rey A. 700
Rezza G. 30, 95, 126, 127, 219, 239, 242, 243, 256, 386, 437, 630, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 741, 742
Ria F. 28
Ribas L. 85, 86, 123
Riccardi M.P. 673
Ricceri L. 473, 684
Ricci G. 44, 409
Ricci M.L. 833
Ricci-Vitiani L. 685, 756, 846
Ricciardi C. 686, 687
Ricciardulli D. 136, 137, 330, 331, 688, 809
Riccioni R. 345, 526
Richart R.M. 57
Richman D.D. 170, 432
Richter R.J. 344
Ridolfi B. 122, 689
Rieder H.L. 730, 731
RIFLE research group 780
Riganò R. 573
Rigaud G. 690, 776
Rigg G. 648
Riondino S. 508
Rioux J.A. 461
Ripani C. 379
Risica S. 111, 113, 564, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697
Risse J. 771
Riva E. 14, 15
Rivoltini L. 465
Rizza P. 596
Rizzardini G. 207, 678
Rizzetto M. 347
Roberti M. 276
Rocca M. 443
Rodriguez F. 448
Rogani A. 276, 372
Roggero S. 698
Roletti S. 710, 711
Rolleri M. 104, 266
Romagnani S. 37
Romagnoli G. 451
Romanini C. 568
Romano C. 40
Romanyukha A. 839
Romeo G. 657, 658, 661, 799
Romi R. 275, 699, 700, 701, 702
Roncone R. 664
Rondoni F. 124
Rongoni A. 695
Ronveaux O. 445
Rosa G. 704
Rosa M. 580
Rosenthal D.L. 57
Rosenthal E. 271
Roset P.N. 581
Rosi A. 220
Rosmini F. 502, 508
Rosok B. 226
Rosolen T. 438
Rossetti C. 342
Rossi E. 129
Rossi F. 703
Rossi Ferrini P. 798
Rossi G. 744
Rossi L. 330
Rota M.C. 224, 238, 293, 599, 708, 833
Rothkamm K. 771
Rotilio G. 115
Rozera C. 19, 156
Rubino A. 669
Rucci P. 253
Ruco L. 756
Rufini S. 197, 338
Ruggeri P. 9
Ruiz L. 797
Rusconi R. 113
Ruspantini I. 443
Russo K. 704
Russo R. 271
Ruzzante S. 274
Ryckbosch D. 46
Ryckebusch J. 755
Saag M.S. 170
Sabatini P. 110, 113
Sabini M.G. 634
Sacchi A. 454
Sacco D. 113
Sacco L. 474
Saenz J.C. 586
Sagnelli E. 347
Sagratella S. 339, 488, 705
Sakemi Y. 46
Sala G. 303
Sala N. 359

Salamanna S. 728
Salamina G. 543
Salardi S. 40
Salas A. 271
Salassa B. 679
Saldanha J. 706
Sale P. 661
Salerno A. 478
Sallicandro P. 707
Sallusto F. 350
Salmaso S. 53, 54, 171, 237, 293, 599, 708, 709, 787, 833
Saltini C. 525
Salvan A. 710, 711
Salvati L. 819, 820
Salvati S. 4, 272, 712, 713
Salvioli R. 714
Salvioli S. 541, 542
Salzano A.M. 527
Samoggia P. 418, 526
Sampalmieri F. 18, 82
Sanangelantoni A.M. 342
Sanchez M. 22, 334, 383, 524, 712, 713, 798
Sandini S. 451
Sanfilippo L. 733
Sangaré D. 518
Sannella A. 518
Sans S. 455
Sansone A. 246
Sansoni G. 744
Sant M. 357, 358
Santamaria J. 586
Santarcangelo A.C. 20, 21, 567
Santi A.L. 598
Santi L. 19
Santini M.T. 715
Santini S.M. 513, 596, 716, 726
Santonastasi F. 515, 765
Santoni G. 248, 648
Santopadre P. 767
Santoro G. 333
Santucci D. 717
Sanzini E. 14, 15, 33
Sapora O. 39, 89, 771
Saresella M. 207, 822
Sargentini A. 2, 340, 434
Sargiacomo M. 750
Sarmati L. 679, 681
Sarrif A.M. 751
Sarzi Sartori I. 498, 499
Sato A. 216
Sato F. 46
Sato T. 131
Satta L. 39
Saulle E. 754
Savino F. 33
Sbraccia M. 829
Sbrilli G. 440
Scafato E. 405, 649, 718, 719, 720
Scalfaro C. 232, 572
Scalise G. 331
Scalone A. 346
Scalzini A. 136
Scampoli P. 89
Scarano E. 721, 722, 723
Scarpa A. 690, 776
Scarpi C. 38
Scarponi G. 724
Scazzocchio B. 263, 264, 383, 503
Schadendorf D. 725
Schechter M. 170
Scheef J. 729
Schenck U.G. 535
Schettini G. 107, 541
Schiavi A. 456
Schiavoni G. 726
Schiesari A. 126
Schinaia N. 727
Schintu M. 76
Schirone M. 728
Schmid G. 762
Schmidt H. 576, 729
Schmidt R. 455
Schmit J.C. 797
Schneider F. 797
Schoech J. 445
Schonberger L. 131
Schooley R.T. 170
Schoolmeester A. 797
Schramel P. 586
Schuurman R. 797
Schwind A. 46
Schwoebel V. 730, 731
Sciarra A. 280
Scocco P. 253
Scognamiglio P. 279
Scorcia G. 600
Scorza G. 527
Scott A. 419
Scott S. 145
Scotti R. 577
Scotto D'Abuso A. 732, 733
Scuderi G. 734, 735, 736, 737
Sebastianelli A. 195
Sebastiani G. 260
Seccareccia F. 44, 280, 738
Sechi N. 342
Seeber A.C. 331
Seganti L. 215, 273
Segura J. 581, 632
Seifert B. 59
Seiler J.P. 87
Selli L. 287
Sellitri C. 171, 317, 499, 748
Semeraro M.L. 506, 507
Semproni M. 116, 130
Senofonte O. 163, 198, 241, 739, 740, 824
Sera F. 112

Serafini B. 29, 279
Sergiacomi G.L. 201
Serlupi Crescenzi G. 265
Sernicola L. 122, 144, 689
Serological study group 708
Serra-Majem L. 85, 86, 123
Serraino D. 30, 679, 741, 742
Serventi L. 243
Sessa R. 360
Sestili P. 513
SETIL workgroup 711
Severini C. 142, 518
Severini F. 275
Severini G. 282
Severino L. 254
Sforza F. 272
Sgadari C. 743
Sgambato A. 464
Shibata T.-A. 46
Shih D.M. 344
Sholom S. 839
Shortridge K. 837
Signoretti C. 91, 771
Silano M. 263, 264, 383
Siligardi M. 744
Siliprandi G. 748, 749
Silverii G. 49
Silvestrini F. 707, 745
Simeone I. 835
Simeoni P. 324
Simone G. 39, 89, 91
Simonetti A. 746, 747
Sirabella P. 384, 385
Siracusano A. 573
Siragusa C. 532
Sirera G. 271
Skvortzov V. 839
Smacchia C. 741
SMIRA Study Group 525
Sodano L. 543
Soddu S. 41
Sofia T. 504
Soggiu M.E. 76, 318, 499, 748, 749, 824
Sogni R. 113
Soldani L. 253
Sopracordevole F. 129
Sorace A. 25
Sorcini Carta M. 265, 568
Sorcini M. 40
Sorice M. 530
Soriero A. 749
Sorrentino E. 39, 89
Sorrentino F. 201
Soscia F. 239
Sotgia F. 750
Spada E. 514, 673
Spada M. 596, 716
Spadaro F. 670
Spaggiari R. 477, 744
Spagnoli M. 162, 164, 165, 167
Spano F. 31
Speit G. 751
Spila Alegiani S. 9
Spinelli A. 58, 188, 189, 265, 290, 291, 574, 575, 752, 753
Spinosa M.R. 101
Sposi N.M. 345, 526, 754
Spreghini E. 248
Stabili L. 283
Stacchini G. 187, 481, 483, 485
Stacchini P. 61, 264, 424, 460
Stacul E. 78
Stanley M.W. 535
Starink R. 419, 755
Stassi G. 756
Stazi A.V. 757
Steenbakkers M. 419, 755
Stefanelli P. 54, 504, 758, 787
Stefanini M. 240
Stefanutti C. 104
Stellacci E. 208
Stellbrink H.J. 797
Stenbom B. 586
Stent G. 226
Stepan E. 203
Stepanenko V. 839
Steuber S. 562
Stevenson P.G. 92
Stigliano A. 148
Stipa V. 379
Stoppacciaro A. 756
Stoppioni V. 40
Stornaiuolo G. 347
Straehl P. 59
Straface E. 107, 383, 476, 503, 541, 542, 759, 760, 761, 762
Stringaro A. 150, 521, 763
Stroffolini T. 235, 347, 474, 515, 764, 765
Stromberg I. 766
Stroobant A. 796
Strozzi M. 124
Struelens M. 341
Sturzl M. 299, 743
Stuyver L. 797
Sudol M. 750
Suetsugu K. 46
Suligoi B. 450, 767, 768, 769
Sulzner M. 59
Sunyer J. 632
Superti F. 215, 273, 770, 784
Suprun H.Z. 57, 535
Surico N. 56
Suter F. 30, 331
Sy D. 71
Syrjanen K. 129
Tabocchini M.A. 39, 89, 91, 771
Tacchetti C. 19
Taddei A.R. 313
Taggi F. 261, 360, 388, 389, 390, 391, 603, 772, 773, 774, 775

Tagliabue G. 243
Taliani G. 444
Tallone L. 89
Tamburrini A. 672, 842
Tamburrini O. 435
Tancredi F. 746
Tangucci M. 604
Tansella M. 105
Tanzi M.L. 88
Tanzilli G. 44
Tarantino M. 303, 304
Tarasi A. 161, 590
Tarroni G. 265
Tartari G. 342
Taruscio D. 4, 96, 361, 690, 776, 777, 778, 779, 848
Tatti M. 714
Tchamgmena Befenka O. 681
Teggi A. 573
Telefono Verde AIDS 193
Teloni R. 834
Templon J.A. 755
Ten H.P. 144
Tenconi M.T. 780
Terranova M.L. 457
Testa C. 442, 695
Testa U. 345, 526, 754, 781
Testai E. 829
Teti G. 101
Thomas E. 46
Thompson M.A. 170
Tiburzi F. 640
Timperi F. 753
Tinari A. 273, 784, 785
Tinari N. 506, 507
Tirelli U. 239
Tischer A. 293, 599, 832
Tissi L. 662, 663
Titti F. 122, 144, 274, 689
Tiveron P. 89, 91
Toccacieli L. 536, 537
Toccacieli V. 219
Todaro M. 756
Tollis M. 132, 287, 303, 304
Toma L. 275, 681
Tomasi M. 231
Tomino C. 136, 137, 330, 331, 809, 814
Tommasino L. 111
Tonelli D. 259, 348
Tonini G. 243
Torelli N. 242
Torosantucci A. 200, 786
Torre M. 362
Torrents J.M. 586
Torri G. 111, 250
Tortora P. 479
Tosatti F. 456
Toscano V. 148
Toschi E. 743
Tosini F. 823
Tosti M.E. 145, 444, 474, 514, 515, 585, 765
Toti L. 257
Toti M. 673
Tovo P.A. 256, 630
Tozzi A.E. 194, 237, 787, 788, 789, 790, 791, 792
Trabattoni D. 207, 274
Traldi G. 143
Trappolini M. 635
Traversa G. 638, 793, 794
Trevisan M. 589
Triassi M. 746
Trimarchi R. 40
Trinca S. 278
Tritarelli E. 754
Tropeano R. 319, 604
Trotti F. 113
Truini M. 19
Tuan D. 524
Tumietto F. 136
Tumino R. 710, 711
Tundo E. 81, 84
Turetta C. 198, 724
Turnheim D. 87
Turrio Baldassarri L. 448
Tuzikov A.B. 509, 531
Tyler-Smith C. 329, 795
Tytgat M. 46
Uccioli L. 370
Ugolini S. 551
Uldum S.A. 341
Urbani F. 54, 56
Urcioli F. 755
Urciuoli G.M. 46, 419
Urciuoli R. 219
Ursino A. 50
Uwechie V. 842
Vaccari G. 601
Vaccari S. 573
Vaccarino P. 525
Vaccaro A.M. 4, 714
Vaccaro C.M. 169
Vailati F. 309
Valanzano A. 149
Valdarchi C. 219
Valensin S. 542
Valensise H. 568
Valente U. 340
Valeri M. 282
Vall O. 632
Valle M. 599
Valli R. 151, 152
Valsecchi M. 64
Valsecchi S. 63, 68
Valtieri M. 418
Valvo L. 328
van Batenburg M.F. 419, 755
Van de Kerckhove K. 46
Van de Vyver R. 46
Van der Heyden J.H.A. 796

Van Laethem K. 797
Van Lunzen J. 797
Van Remoortel B. 797
Van Vaerenbergh K. 797
Van Wijngaerden E. 797
Vandamme A.M. 797
Vannucchi A.M. 798
Vannucchi S. 799
Vanuzzo D. 373, 738
Vanzulli A. 822
Varano B. 216, 217, 218, 305, 306, 505, 800
Varì M.R. 97, 272
Vecchia P. 336, 337, 401, 491, 607, 608, 609, 710, 711, 728, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808
Vecchione A. 129
Vella S. 95, 136, 137, 170, 226, 330, 331, 359, 409, 432, 688, 797, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 822
Vellucci A. 235
Vellucci L. 324, 598
Venditti M. 161, 465, 513
Venerosi A. 149, 818
Ventura S. 342
Venturini A. 819, 820
Verani P. 20, 21, 144, 274, 567
Verdecchia A. 62, 357, 378, 489
Verderio P. 456
Verdi L. 113
Verdina A. 351
Verducchi P. 184
Verhest A. 57
Veronesi L. 88
Verschuren W.M.M. 85, 86, 433
Vescio M.F. 123, 821
Vichi M. 219
Viganò A. 359, 822
Vigevani G. 331
Vignola G. 40
Vignolo E. 304
Villa L. 823
Villano U. 45
Vincieri F. 424
Violante N. 241, 740, 824
Viora M. 199, 380, 503
Visca P. 341, 823
Vitale A. 26, 825
Vitalucci R. 176
Vitek O. 86, 123
Vitelli G.L. 826
Viti V. 220, 260, 400, 827, 828
Vittozzi L. 829
Vizzini N. 40
Voigt W.P. 562, 563, 653
Volberding P.A. 170
Vollono C. 830, 831
Volpe C. 115
Volpe M.T. 463
Volterra L. 51, 462
von Hunolstein C. 293, 662, 663, 832, 833, 834
Vorechovsky I. 240
Vrijhof H. 751
Vullo V. 30, 409, 530, 767
Vuotto M.L. 835
Walliker D. 518
Walsh D.T. 836
Wang X.T. 636
Warburton P.E. 329
Wass U. 586
Waters A.P. 577
Webber C.L. 843, 844
Webster R.G. 287, 837
Weimer L.E. 136, 137, 809
Weinstein L.B. 419, 755
Weiss G. 208
Whitney B. 524
Wieler Lothar H. 729
Wieser A. 838, 839
Wilhelm M. 132
Will R.G. 131, 845
Williams E.M.I. 358
Williams J.L. 745
Williams S. 502
Wirz M. 441, 641, 642, 643
Witala J. 419
Witvrouw M. 797
Wold A. 12
Wolfer D. 473
Wu A.W. 137
Yarchoan R. 743
Yarnell J. 85, 86, 123
Yeni P.G. 170
Yerly S. 797
Yoneyama S. 46
Younes M. 59
Yu M. 706
Zaccaria M.L. 841
Zachwieja Z. 75
Zaimovic A. 364
Zambelli U. 364
Zamboni G. 690, 776
Zamboni R. 830
Zanasi F. 211, 700
Zanetti M. 744
Zanetti R. 243
Zannoli R. 118, 119
Zara F. 249
Zarattini P. 554
Zaray G. 167, 356
Zardi E. 842
Zarlenga D. 555
Zatterale A. 476, 760
Zbilut J.P. 384, 843, 844
Zecchi P. 11
Zeegers J. 132
Zeng S. 524
Zerboni R. 679

Zerr I. 131, 845
Zeuner A. 685, 756, 846
Zhang L.F. 46
Ziemacki G. 187, 448, 481, 483, 485
Zigterman G. 132
Zijno A. 351
Zimatore G. 847
Ziparo V. 379
Zischka M. 586
Zoia I. 183
Zoli M.A. 456
Zoraqi G.K. 361, 777, 848
Zotti C. 183
Zuccaro P. 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 588, 632, 633, 738, 849
Zuffardi O. 329
Zummo G. 756