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

Per i prossimi due anni si intende:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 3) Le proprietà dello stato solido di un medicamento sono determinanti ai fini della sua biodisponibilità. Al riguardo, collegato al problema del polimorfismo, è rilevante anche l'influenza del processo di cristallizzazione (entropia di processo) sulle proprietà della fase solida, con particolare riferimento alla solubilità del principio attivo.
- 4) I parametri farmacocinetici di un medicamento, quantunque preventivamente accertati anche a livello clinico nel momento della sua registrazione, possono subire sensibili variazioni nel quadro delle condizioni ordinarie di uso, specie se le caratteristiche del paziente (vedi ad esempio pazienti anziani sottoposti a politerapia) sono diverse da quelle rilevate nel corso della sperimentazione clinica.

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

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

Progetto
Sangue
Responsabile scientifico:
Maria Orlando

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

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

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

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

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

- a) lo sviluppo di un'azione coordinata per l'assolvimento dei compiti assegnati dalla Legge 107/1990 alle strutture del servizio trasfusionale nazionale, comprendenti sia i servizi trasfusionali che gli organismi di coordinamento regionali e nazionale;
- b) il coordinamento e lo sviluppo di attività di ricerca per ampliare le conoscenze di base nel settore della medicina trasfusionale.

Il progetto di ricerca "Sangue" è stato proposto allo scopo di coordinare le attività di ricerca già svolte da gruppi di ricercatori operanti sul territorio nazionale e di promuovere lo sviluppo di nuove ricerche su temi ritenuti prioritari. Le aree di ricerca verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base degli obiettivi della Legge 107 e delle possibilità di contribuire ad aumentare le conoscenze attraverso sforzi sia mono- che interdisciplinari.

Il progetto di ricerca proposto si articola nei seguenti sottoprogetti:

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

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

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

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

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

Il progredire delle conoscenze scientifiche di base nel settore e la possibilità di un continuo aggiornamento dei metodi di screening e delle procedure di esclusione dei potenziali donatori infetti sono presupposti per rendere più sicure le trasfusioni di sangue e dei suoi prodotti.

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

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

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

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

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

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

Progetto
Sclerosi multipla
Responsabile scientifico:
Giulio Levi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Progetto
Sistema informativo
di notifica delle malattie
infettive (SIMI)
Responsabile scientifico:
Maria Patrizia Carrieri

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

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

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

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

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

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

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

- 1) Studi di utilizzazione dei farmaci. Sono stati avviati studi su campioni di popolazione della provincia di Roma, basati sulla tecnica della ricostruzione del profilo prescrittivo individuale, relativi a due aree principali:
- a) La valutazione delle modalità d'uso di alcune categorie di farmaci di largo consumo e/o a rischio di uso inappropriato:

- antiinfiammatori non steroidei: si tratta di una delle categorie di farmaci più prescritte in medicina generale e che è considerata responsabile del 20-30% dei casi di ulcera peptidica nella popolazione;
- antipsicotici: l'attenzione si è concentrata in particolare sull'uso fra i bambini e gli adolescenti, sottopopolazioni nelle quali si considera che gli antipsicotici siano più frequentemente utilizzati in modo improprio;
- antibiotici monodose: rappresentano una categoria di antibiotici con indicazioni molto selezionate ma che ciononostante sono responsabili in Italia di circa la metà della spesa complessiva per antibiotici;
- antistaminici: l'asma bronchiale è una malattia relativamente frequente che ha assunto, negli ultimi anni, una grande rilevanza sociale soprattutto nei paesi industrializzati dove si sta osservando una tendenza all'aumento della prevalenza e della gravità di tale patologia. E' stato descritto l'uso dei farmaci antistaminici in un campione della popolazione romana caratterizzando la prescrizione in base ai modelli di trattamento, alle caratteristiche dei soggetti trattati e all'intensità del trattamento.
- b) La stima di prevalenza di alcune patologie nella popolazione sulla base dei dati di prescrizione farmaceutica:
- morbo di Parkinson: utilizzando i dati di uno studio di prevalenza dei parkinsonismi si sta conducendo uno studio per confrontare la mortalità, per tutte le cause e in particolare per tumore, dei parkinsoniani con quella della popolazione di Roma nel periodo 1987-1994;
- malattie infiammatorie intestinali croniche (MIIC): utilizzando quale tracciante di patologia l'uso di farmaci specificamente indicati nel trattamento delle MIIC, è stato effettuato uno studio di prevalenza di queste condizioni in una USL di Roma.
- 2) Studi sulle reazioni avverse ai farmaci e sulla valutazione del profilo beneficio-rischio. Le principali attività di ricerca inerenti la sicurezza dei farmaci hanno riguardato sia

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

Le attività già iniziate sono state relative a:

- studio della frequenza di ricoveri ospedalieri come conseguenza di reazioni avverse ai farmaci;
- -confronto dell'incidenza di epatopatie acute fra assuntori di amoxicillina ed amoxicillina con acido clavulanico; negli ultimi anni, a seguito di numerose segnalazioni di reazioni avverse, è stata avanzata l'ipotesi di un maggior rischio di danno epatico associato all'uso di farmaci contenenti la combinazione di amoxicillina ed acido clavulanico rispetto all'uso della sola amoxicillina; è stato, quindi, avviato uno studio di coorte nella regione Friuli-Venezia Giulia che si è concluso nel 1996;
- valutazione del possibile ruolo causale dell'assunzione di farmaci nell'insorgenza di leucemie acute;
- terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa; tale argomento riveste un notevole interesse dal punto di vista della sanità pubblica, dal momento che la valutazione del profilo beneficio-rischio di questa terapia è tuttora argomento di discussione in sede internazionale; a questo scopo nel 1996 è stato organizzato un convegno per consentire uno scambio di esperienze fra clinici ed epidemiologi coinvolti nel settore.
- 3) Sviluppo di sistemi informativi nell'area della farmacoepidemiologia. Le attività principali hanno riguardato: la
  partecipazione a un lavoro collaborativo per la realizzazione di una base di dati relativa alle dosi definite giornaliere
  (DDG) per i farmaci registrati in Italia; sviluppo di un
  sistema software per l'interrogazione delle basi dei dati
  delle DDG; lo sviluppo di un software per la gestione dei
  "Registri USL" (registri relativi alla sorveglianza dei pazienti trattati con farmaci che presentano strette limitazioni

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

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

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

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

- 1) Studi di utilizzazione dei farmaci. L'attività riguarda, per questa area, soprattutto lo studio del ricorso all'automedicazione da parte della popolazione. Circa il 6% della spesa farmaceutica, infatti, è rappresentato da farmaci che non richiedono obbligo di prescrizione medica; obiettivo dello studio è quello di descrivere il fenomeno dell'automazione e di analizzare le indicazioni per le quali si ricorre all'automedicazione.
- 2) Studi sulle reazioni avverse ai farmaci e sulla valutazione del profilo beneficio-rischio. Le nuove attività di ricerca inerenti la sicurezza dei farmaci riguardano:
- la realizzazione di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse nei bambini: tramite una rete informatica 30 pediatri di base invieranno settimanalmente in ISS i dati relativi a tutte le reazioni avverse a farmaci da loro osservate; i pediatri partecipanti riceveranno mensilmente tabelle di sintesi delle ADR osservate;

- la stima dell'incidenza delle epatopatie acute da farmaci: all'interno di un sistema di sorveglianza delle epatiti virali acute operante presso l'ISS (SEIEVA) verrà attivata la raccolta dell'anamnesi farmacologica con particolare riguardo ai casi di epatite acuta negativa ai marker di epatite virale;
- la valutazione di un potenziale ruolo protettivo dei farmaci antiinfiammatori non steroidei nei confronti dell'insorgenza della leucemia acuta;
- il profilo beneficio-rischio degli antiinfiammatori non steroidei, sia negli impieghi più frequenti (per esempio l'osteoartrosi) sia nelle indicazioni specialistiche (per esempio il trattamento del dolore post-operatorio).
- 3) Sviluppo di sistemi informativi nell'area della farmacoepidemiologia. Le attività principali in questo settore riguardano la realizzazione di una nuova versione di un programma per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche a livello di USL.
- 4) Seminari, corsi e convegni. Nel corso del 1996 sono state programmate le seguenti attività:
- Convegno nazionale su "Il profilo beneficio-rischio della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa". ISS, 6 febbraio 1996.
- Seminario su "Epatopatie da farmaci antiinfiammatori non steroide". ISS, 17 marzo 1996.
- Seminario su "Reti per la raccolta e la condivisione della conoscenza scientifica e sviluppo di una medicina basata sulla evidenza scientifica". ISS, 6 giugno 1996.
- Workshop su "Monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche: il sistema Videofar". ISS, 10-11 giugno 1996.
- Workshop su "Introduzione alla farmacoepidemiologia". ISS, 30 settembre 4 ottobre 1996.
- Convegno nazionale su "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia". ISS, 9 dicembre 1996.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

modo organico al raggiungimento degli obiettivi di ciascun sottoprogetto.

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

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

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

L'Istituto Superiore di Sanità, quale sede del Centro nazionale di riferimento per i trapianti di organo, propone, infine, un sottoprogetto "Trapianti di organo" per promuoProgetto
Studio della listeriosi
alimentare ed umana
e realizzazione di un sistema
sperimentale di sorveglianza
Responsabile scientifico:
Paolo Aureli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contemporaneamente si organizza il trasporto di un prelievo ematico del paziente presso il Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità dove si effettua l'indagine genetica, lo screening delle mutazioni note del gene della prion protein (PrP) mediante digestione del gene amplificato attraverso la reazione polimerasica a catena con enzimi di restrizione, necessaria per evidenziare eventuali mutazioni presenti nei casi di CJD di tipo familiare o di SGS. Inoltre, viene sequenziato il gene della PrP con il metodo Sanger per la ricerca di mutazioni non ancora conosciute.

In caso di decesso di un paziente con sospetto clinico di CJD si organizza il trasporto del materiale biologico, prelevato in corso di autopsia, presso il Laboratorio di virologia dell'Istituto Superiore di Sanità, dove si provvede ad organizzare le indagini diagnostiche indispensabili per una corretta classificazione diagnostica della malattia. Infatti, la diagnosi di CJD può essere definitiva solo se confermata da un'indagine biochimica (identificazione della PrP<sub>27-30</sub> mediante "western blot" su campione di tessuto cerebrale congelato) o istopatologica (presenza di spongiosi, gliosi, perdita neuronale all'esame di un campione di tessuto cerebrale fissato in formalina).

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

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

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

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

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

Progetto
Sviluppo dell'uso
di protoni in terapia
oncologica
Responsabile scientifico:
Martino Grandolfo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1) Un iniettore da 7 MeV composto da una sorgente, un acceleratore lineare di tipo RFQ (radio frequency quadrupole) e da un acceleratore lineare tipo DTL (drift tube LINAC) a bassa frequenza (750 MHz), con la duplice funzione di iniettare il fascio nell'acceleratore successivo e di generare un fascio intenso per produzione di radioisotopi PET.
- 2) Un acceleratore lineare a 3 GHz, denominato SCDTL (side coupled drift tube LINAC, la cui struttura è brevetto ENEA), che accelera i protoni da 7 a 70 MeV, completo del sistema di alimentazione a RF.
- 3) Un acceleratore lineare a 3 GHz tipo SCL (side coupled LINAC), analogo a quelli in uso per elettroni, che accelera i protoni ad un'energia variabile tra 70 e 200-250 MeV, completo del sistema di alimentazione a RF.
- 4) Un sistema di rilascio di dose al paziente dotato di testata isocentrica rotante (gantry) e dei sistemi di rilascio della dose per il trattamento terapeutico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1) Prototipo di acceleratore compatto e di testata isocentrica: a) Progettazione e realizzazione dell'acceleratore e della testata.
- 2) Dosimetria e microdosimetria: a) Sviluppo e costruzione di metodi dosimetrici per fasci terapeutici di protoni con particolare riguardo alla dosimetria di base, clinica e in vivo; b) sviluppo e costruzione di sistemi dosimetrici per il monitoraggio del fascio t terapeutico; c) sviluppo e costruzione di sistemi microdosimetrici per lo studio della deposizione locale di energia.
- 3) Biofisica e radiobiologia dei protoni: a) Caratteristiche biofisiche e radiobiologiche dei protoni; b) metodi di valutazione dell'efficacia biologica di protoni nelle condizioni di interesse terapeutico; c) sviluppo di modelli sui meccanismi d'azione; d) sviluppi di test predittivi della risposta tumorale alla radioterapia.
- 4) Rete multimediale per terapia con protoni: a) Richieste cliniche sulle immagini diagnostiche da usare per i pia-

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

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

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

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

Progetto
Terapia genica
Responsabile scientifico:
Cesare Peschle

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

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

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

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